

UNIVERSITÉ DE PARIS FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNEE 1957

N°

386

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

NASSER WILLIAM

né en 1930 au LIBAN

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 14 Mai 1957

ICTÈRE ET CHLORPROMAZINE
ÉTUDE CRITIQUE

Président de Thèse : M. le Professeur René FAUVERT

SOCIÉTÉ DES IMPRESSIONS DE LANCY

48, Rue de Lancry - PARIS (10^e)

ANNEE 1957

N° _____

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR
NASSER WILLIAM
né en 1930 au LIBAN
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 14 Mai 1957

ICTÈRE ET CHLORPROMAZINE
ÉTUDE CRITIQUE

Président de Thèse : M. le Professeur René FAUVERT



SOCIÉTÉ DES IMPRESSIONS DE LANCRY
48, Rue de Lancry - PARIS (10^e)

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Bénard (H.), Brocq (P.), Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Debré (R.), Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillaïn, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaître, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Mulon, Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié, Sézary, Tanon, Velter.

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut.

ASSESEUR Jean V E R N E.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	JEAN-BERNARD
Chimie médicale	JAYLE (M.F.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu MENEGAUX
	Beaujon SICARD (A.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
	Cochin QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BARIETY (M.)
	Bichat JUSTIN-BESANÇON
	Cochin MOREAU (R.)
	Broussais DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Cliniques obstétricales	Tarnier LANTUEJOUL (P.)
	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal VARANGOT
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN A.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires	HAMBURGER
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)

	MM.
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIE
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	N...
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	
Pathologie médicale	MERKLEN (F.P.)
Pathologie et thérapeutique générales	DECOURT
Pédiatrie sociale	GARCIN (J.)
Pharmacologie et matière médicale	MARIE (J.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	HAZARD (R.)
Physiologie	DOGNON (A.)
Physique médicale	BINET (L.)
Radiologie médicale	STROHL (A.)
Technique chirurgicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	PATEL
	N...

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	DELMAS (A.), pr. s. ch. DEBEYRE (J.) OLIVIER CABROL (C.) GAUTHIER-VILLARD (M ^{II})	Médecine légale et du travail	DEROBERT (L.), pr. s. ch. GAULTIER (M.) HADENGUE (A.) ALBAHARY
Anatomie pathologique	pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) NEVOT (A.)	Neurochirurgie	DAVID (M.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.) ETTORI (J.), pr. s. ch.	Neurologie	LHERMITTE GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MERGER (R.)
Biochimie médicale	N... N...	Obstétrique	MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.) LE LORIER
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)	Ophthalmologie	DESVIGNES (P.) BREGEAT
Dermato-syphiligraphie	DUPPERAT (F.)	Orthopédie	JUDET (R.) AUBRY (M.)
Embryologie	TUCHMANN N... N... N...	Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.) CHABAUD (A.)
Histologie		Parasitologie	N... ABOULKER (P.)
Hydrologie	CORNET	Pathologie chirurgicale	BAUMANN (J.) GOSSET (J.)
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch.		
Maladies infectieuses	DEPARIS (M.), pr. s. ch. BASTIN		

	MM.		MM.
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)	Pathologie médicale	TURIAF (J.)
	LORTAT-JACOB (J.)		BRICAIRE
	OLIVIER (Cl.)		ROYER
	POILLEUX (F.)		BRISAUD
	VERNE (J.M.)		DEROT
Pathologie expérimentale	DUBOST	Pédiatrie	BOUVIER
	MATHEY		MACREZ
	FLABEAU		WOLFROMM
	CAUCHOIX		JOSEPH (R.)
	FAUREL		MOZZICONACCI (P.)
Pathologie médicale	BARCAT	Pharmacologie	POLONOVSKY (Cl.)
	GERMAIN		CHEYMOL (J.), pr. s. ch.
	THOMERET		LEVY (Mlle), pr. s. ch.
	LOEPER (M.)		BARJETON (D.), pr. s. ch.
	MAURICE		PARROT (J.), pr. s. ch.
	BOUDIN (G.)	Physiologie	DEJOURS (P.)
	CASTAIGNE (P.)		DJOURNO (A.), pr. s. ch.
	CONTE (M.)		GOUGEROT (L.)
	DOMART (A.)		Physique médicale
	LAMOTTE (M.)		Pneumo-Phtisiologie
	LAROCHE (Cl.)	Psychiatrie	KREIS (B.)
	MILLIEZ (P.)		PICHOT
	PEQUIGNOT (H.)		Psychiatrie infantile
	PERRAULT (M.)		MICHAUX (Z.)
	RAMBERT (P.)		Rhumatologie
	THIEFFRY (St.)		DELBARRE
		Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
			CERNEA (P.)
			Thérapeutique
			CHASSAGNE
			Urologie
			KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.)	Clinique médicale	HAGUENAU (M.), pr. s. ch.
	HUGUIER (J.)		KOURILSKY (R.)
	LEGER (L.)		MARCHAL (G.)
	PADOVANI (P.)		
	ROUX (M.)	Clinique obstétricale	ECALLE (G.)
Clinique médicale	RUDLER (J.C.)		MAYER (M.)
	BROUET (G.)		
	N...		Clinique ophtalmologi-
	DREYFUS (G.)		que
			OFFRET (G.)
		Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON
 Bibliothécaires Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A mes Frères et Sœurs.

En témoignage de ma profonde affection.

A tous mes Amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551509_0034

A Monsieur le Professeur René FAUVERT,

Professeur de Biologie Médicale,
Médecin de l'Hôpital Beaujon.

Dont nous avons admiré la rigueur de l'Enseignement et la clarté des exposés.

Il nous a fait l'honneur de présider notre thèse,
qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre
respectueuse gratitude.

A mon Maître,

Monsieur le Docteur Jacques CAROLI,

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a inspiré cette thèse et nous a guidé avec sollicitude dans sa réalisation. Depuis trois ans, par son brillant enseignement riche de conceptions originales il a définitivement marqué notre formation médicale. Son affection pour nous a été sans cesse un encouragement dans notre travail.

Avec toute notre reconnaissance.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur agrégé Henri-Edouard BRISSAUD.

Médecin des Hôpitaux de Paris, Croix de Guerre.

Il nous a initié avec beaucoup de sollicitude dans
cette branche spéciale de la médecine : la Pédiâtrie.
Qu'il nous permette de lui exprimer ici notre
fidèle attachement.

A mon Maître,

Monsieur le Docteur Antoine LAPORTE.

Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard,

Commandeur de la Légion d'Honneur, Médaille Militaire et Croix de Guerre.

Nous avons pu apprécier ses étonnantes qualités
de clinicien avisé et expérimenté, qu'il trouve
ici l'assurance de notre respectueux attachement.

A mes Maîtres des Hôpitaux de Paris,

hommages respectueux.

CHAPITRE PREMIER

MÉMOIRE ORIGINAL

ICTÈRE ET CHLORPROMAZINE

ÉTUDE CRITIQUE

I. — GENERALITES

INCIDENTS ET ACCIDENTS DUS A LA CHLORPROMAZINE

Découverte en 1950, au cours de recherches sur les dérivés de la phénothiazine, la Chlorpromazine est le chlorhydrate de chloro 3 (diméthylamino - 3' propyl) - 10 phénothiazine. Ses propriétés pharmaco-dynamiques sont nombreuses :

Elle possède un effet dépresseur du système nerveux central.

Elle potentialise les propriétés des barbituriques, des sédatifs et des anesthésiques.

Elle est antispasmodique, légèrement antihistaminique et adrénolytique.

Dans le domaine psychiatrique c'est un neuroleptique « tranquilisant ».

Cet ensemble de propriétés explique le vaste éventail thérapeutique de cette drogue.

Après une utilisation presque exclusive en 1952 dans l'hibernation artificielle, son rayon d'emploi fut vite élargi avec succès :

- aux nausées et aux vomissements en particulier au cours de la grossesse,
- aux insomnies, à certaines affections cutanées comportant une composante psychique, à savoir : certains prurits et eczémas.

Parallèlement, c'est surtout en neuropsychiatrie que la chlorpromazine a occupé une place de choix dans l'arsenal thérapeutique. Ses modalités d'application sont nombreuses. On peut cependant les grouper en 3 chapitres :

- a) dans les cures neuroplégiques la chlorpromazine est administrée indépendamment de toute autre thérapeutique ;
- b) dans les cures de sommeil son administration se fait en cachets contenant en plus des barbituriques ;
- c) enfin, dans l'hibernation artificielle la chlorpromazine est utilisée en perfusion dans un cocktail comprenant en outre du Phénergan et du Dolosal.

Aussi dans le domaine des maladies mentales, la chlorpromazine s'est-elle substituée aux sismothérapies particulièrement dans les états d'excitation et d'agitation ainsi que dans les psychoses chroniques. Ses effets se sont révélés remarquables dans les délires alcooliques aigus et subaigus et dans les schizophrénies ; enfin, favorables dans les hallucinations chroniques. Partout, dans le monde les neuropsychiatres ont constaté une transformation radicale de l'atmosphère des asiles.

Cette très large échelle d'emploi a permis à GOLD (37) d'écrire qu'en mars 1955 plus de deux millions de malades avaient reçu de la chlorpromazine aux U.S.A.

Mais une si vaste utilisation ne va pas sans incidents et parfois même sans véritables accidents dont l'importance et la fréquence demeurent cependant minimales par rapport à la quantité consommée.

Notons d'ores et déjà qu'en France les complications sont beaucoup moins fréquentes que dans les pays anglo-saxons ; nous essayerons d'en trouver la raison.

INCIDENTS ET ACCIDENTS

Les accidents cardio-vasculaires sont bénins.

— la pâleur et l'hypotension orthostatique, les tachycardies sont relativement fréquentes ;

— les syncopes et les thromboses veineuses - DELAY (18) - sont beaucoup plus rares.

Signalons, à ce propos, que nous avons admis dans le Service de Notre Maître le Docteur CAROLI à Saint-Antoine, une malade qui présentait une phlegmatia alba dolens apparue immédiatement après une cure de sommeil. Par le repos d'abord et les anticoagulants, puis grâce à une mobilisation prudente, nous avons jugulé rapidement cette affection.

Les incidents nerveux sont de trois ordres :

a) Somnolence et hypothermie d'origine centrale,

b) de véritables syndromes extra-pyramidaux,

c) parfois même une perte de l'initiative motrice avec conservation des attitudes comme dans les états cataleptiques et que BARUK a provoqués expérimentalement (51) chez l'animal. Ces incidents sont surtout le fait des doses élevées de chlorpromazine. Ils sont parfaitement réversibles.

Nous n'insisterons pas sur d'autres incidents minimes et rares, tels que les polyuries, les glycosuries, les troubles de la vue, les accidents infectieux.

Les incidents cutanéomuqueux semblent fréquents :

De plus, ils constituent des arguments à l'appui de la pathogénie allergique des ictères à la chlorpromazine.

Pour KINROSS-WRIGHT (54) et LEHMANN-HANRAHAN (55), ils sont très fréquents. Ces auteurs les signalent respectivement chez 12 % et 13 % de leurs malades. Les ictères pour ces mêmes auteurs atteignent 1 % des patients :

a) chez les malades traités, il faut insister sur deux sortes de manifestations :

1° les accidents dus à l'intolérance :

— ce sont les rashes fugaces, les éruptions maculo-papuleuses, les éruptions ortiées, les eczémas généralisés ou des paupières et des mains ; enfin, le prurit (particulièrement interdigital) ;

2° les accidents dus à la photosensibilisation ; ils atteignent 4 % des malades pour KINROSS-WRIGHT (54), ils seraient plus fréquents que les accidents d'intolérance et surviennent au printemps durant la saison chaude lorsque les malades s'exposent au soleil. Ce sont surtout des érythèmes ou des œdèmes des parties découvertes du corps.

b) chez le personnel infirmier manipulant fréquemment la chlorpromazine, on voit apparaître de véritables dermatoses professionnelles obligeant à muter ces infirmiers sensibilisés (Cf. Encéphale, Tome XLV 1956. Colloque international sur la chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique (n° 15), article de R. LAFON, p. 1226 et Société Française de Dermato. mai-juin 54, tome 61, n° 30, p. 283).

Les incidents et accidents sanguins :

L' Eosinophilie fréquemment retrouvée dans les publications plaide en faveur de l'hypothèse allergique des ictères à la chlorpromazine tandis que l'agranulocytose consécutive à cette drogue entérine la pathogénie toxique. Nous détaillerons ces manifestations dans le chapitre de la pathogénie.

Enfin les incidents et accidents digestifs :

Citons la sécheresse de la bouche, les douleurs épigastriques, le ralentissement du transit intestinal et la constipation les paradoxales nausées, vomissements et intolérances digestives pour en arriver aux ictères à la chlorpromazine qui constituent le sujet de cette publication.

Trois observations d'hépatites ictériques à forme cholestatique survenues chez des malades traités par la chlorpromazine et qui furent suivis et traités par notre Maître le Docteur CAROLI vont nous permettre d'apporter notre part de butin dans cette revue générale.

CHAPITRE II

II. — ETUDE DETAILLEE DE 3 CAS D'ICTERES A LA CHLORPROMAZINE

Premier cas :

Mme DO... Suzanne, femme de 48 ans, est admise dans le service du Docteur CAROLI à Saint-Antoine pour ictère chronique avec prurit.

L'interrogatoire révèle que l'ictère persiste depuis juillet 1956.

Des troubles dyspeptiques, une asthénie marquée au début du mois de juin, une consultation de son médecin traitant entraînent l'administration d'Isosel, d'orthocynol et de 2 comprimés de chlorpromazine par jour pendant 14 à 15 jours (1).

Par ailleurs, la malade nous affirme n'avoir jamais reçu d'injection parentérale. Elle ne présente aucun antécédent hépato-biliaire. Il n'existe pas de notion de contagé.

Le 9 juillet 1956, quinzième et dernier jour d'ingestion de la chlorpromazine apparaît brusquement un syndrome pseudo-grippal, la malade est secouée par de violents frissons, sa température est à 40°. Cette fièvre persistera en plateau à 40° malgré l'institution immédiate et quotidienne de 8 comprimés de tifomycine et l'adjonction le surlendemain par un deuxième consultant de Didromycine bipénicilline.

Le 15 juillet, un ictère cutané-muqueux, rapidement croissant et intense, avec urines foncées et selles décolorées, réduit l'embarras des médecins. La fièvre avait rétrogradé.

Ainsi l'ictère va évoluer isolément chez cette malade, dont l'état général est si bien conservé qu'elle va partir en vacances pensant ainsi guérir plus rapidement. Cependant, il n'en est rien, tout au contraire, l'ictère va s'intensifier, les urines deviennent acajou, les selles mastic, mais surtout un prurit insupportable s'installe.

Un troisième médecin consulté fait pratiquer, en septembre 1956 :

- des cholangiographies IV qui sont muettes, notons cependant que la malade est en plein ictère ;
- un bilan hépatique (cf. tableau) qui montre :
 - un cholestérol T à 2 g 40 - E : à 1 g 17 $\frac{E}{T}$: 0,48
- des tests de floculation négatifs, le Gros à 1,8 cc, le temps de saignement à 2', le temps de coagulation à 8', le taux de prothrombine à 37 %, l'azotémie à 0,32 g ‰.
- La numération globulaire montrait une légère anémie à 3.8 millions. Il n'y avait pas d'anomalies des leucocytes, pas d'eosinophilie.

L'acholie trouvée à la suite de deux tentatives de tubages duodénaux corrobore le diagnostic clinique et biologique d'ictère mécanique et conduit la malade en chirurgie.

L'intervention fut pratiquée le 19-9-1956.

On note un foie non augmenté de volume, *clair*

- des adénopathies hilaires du type inflammatoire.

Une radiomanométrie per-opératoire pratiquée montre :

- une vésicule normale (fig. 3 et 4),
- les branches intrahépatiques de l'arbre biliaire injectées paraissent très grêles.

Mais une tentative de blocage à la pince de la partie basse des voies biliaires a obstrué le confluent cystico-cholédocien et empêché toute visualisation de l'arbre sous-jacent.

Nous pensons que l'interprétation des clichés mouillés fut gênée par cette pince qui a fait croire à une obstruction hilare ; ainsi s'explique l'absence totale de drainage vésiculaire ou cholédocien et la mise en place seulement d'un drain sous-hépatique.

(1) que nous avons retrouvés plus tard, mais que nous notons ici-même pour l'homogénéité de l'exposé.

L'histologie des adénopathies confirmait leur nature inflammatoire sans métastase, on notait cependant une infiltration leucocytaire comportant une proportion notable d'eosinophiles, une prolifération du reticulum, une sinusite oblitérante.

- Bonnes suites opératoires, le 5-10-1956, on institue un traitement quotidien de :
 - Cortancyl 20 mg.
 - Auréomycine 1 g.
 - Synkavit, Stérandryl, Procaine.

Cette thérapeutique déclanche une diminution du prurit et un léger déjàunissement, mais devant leur persistance la malade décide de consulter le Docteur CAROLI.

A son entrée, nous nous trouvons devant une malade en bon état général, apyrétique.

Elle présente un ictère cutanéomuqueux de moyenne intensité; il existe un prurit intense, les urines sont foncées, les selles normalement colorées.

L'examen physique est entièrement négatif. Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie.

Les examens biologiques pratiqués (cf. tableau) confirment l'ictère du type cholestatique.

- Bilirubinémie à 20,0 mg p.1000. La Diazoréaction confirme le type direct de la cholémie. Présence de pigments biliaires dans les urines.
- Cholestérol total : 3 g. 48 p.1000.
- Lipémie : 19,3 g. p.1000.
- Phosphatases alcalines à 1 0,5 u. B.
- Les tests de floculation sont du type mécanique, c'est-à-dire dans les limites de la normale.
- la galactosurie provoquée n'est pas perturbée :

	PV	‰
1 ^{re} heure	0,23	9,34
2 ^e heure	0,80	30,71
3 ^e heure	0,19	13,03
4 ^e heure	—	—
Total	1,22 g.	

- Une électrophorèse montre :

Protides totaux	69,4 ‰
Albumine	23,2 ‰
α ₁ globulines	1,8 ‰
α ₂ globulines	5,2 ‰
β globulines	18,7 ‰
γ globulines	20,5 ‰ (donc une augmentation

des γ et surtout des β glob. avec baisse des alb.) $\frac{S.A.}{S.G.} = 0,50$

- Mais l'épreuve de la B.S.P. pratiquée selon la méthode de Nys (fig. 1) et Caroli montrait un processus rétentiel certain; en effet, l'élimination était de :

58 mg ‰ à la	10 ^e minute
49 mg ‰ à la	15 ^e minute
40 mg ‰ à la	52 ^e minute
39 mg ‰ à la	85 ^e minute
35 mg ‰ à la	120 ^e minute

Ces données, traduites graphiquement, en portant en ordonnée les logarithmes des concentrations et en abscisse les temps de prélèvement (12) montrent une pente : $P_1 = 0,014$

$$P_2 = 0,0008$$

C'est alors que nous revenons sur l'interrogatoire et nous demandons à la malade de nous faire apporter toutes les ordonnances médicales établies par les différents médecins. Ceci nous a permis de découvrir l'ingestion de chlorpromazine que la malade ignorait en toute bonne foi.

Le 9-11-1956 :

- une laparoscopie ponction-biopsie du foie nous montre :
 - un foie clair dans son ensemble, un épaississement capsulaire, de nombreuses adhérences entre foie, épiploon et paroi;
 - une vésicule blanche à parois épaisses, libre au niveau de son fond.
- L'histologie du fragment de foie prélevé par ponction-biopsie montre:
 - une très petite production mésenchymateuse surtout portale;
 - une petite hyperplasie kupfférienne diffuse, mais certaine;
 - une petite infiltration inflammatoire leucocytaire par îlots;
 - les cellules parenchymateuses sont normales;
 - la structure est conservée.

L'ictère est capillaire et kupfférien, il est peu intense.

On institue un traitement double comportant à la fois du Cortancyl à raison de 30 mg. par jour et un cholérétique.

L'évolution est alors lentement favorable et le 5-12-1956 :

- le prurit a pratiquement disparu;
- il n'y a plus d'ictère cutané, peut-être persistait-il un léger subictère conjonctival;
- les urines sont claires.

Un nouveau diagramme hépatique avant la sortie de la malade montre :

- une bilirubinémie à 26,0 mg. ‰
- mais surtout :
 - un cholestérol total à 4,15 g ‰
 - des lipides totaux à 16,50 g ‰
 - des phospholipides à 7,0 g ‰
 - des tests de floculation totalement négatifs

et une B.S.P. toujours nettement perturbée (fig. 1)

à la 10 ^e minute	30 mg ‰	
à la 15 ^e minute	28 mg ‰	$P_1 = 0,0058$
à la 45 ^e minute	25 mg ‰	$P_2 = 0,0004$
à la 75 ^e minute	25 mg ‰	
à la 120 ^e minute	23 mg ‰	

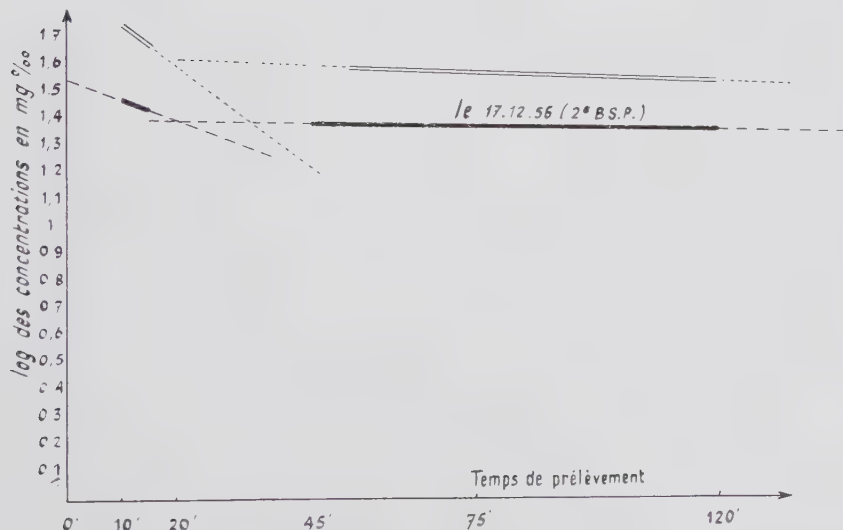


Fig. 1. DO... Suzanne. — Comparaison des deux épreuves de B.S.P.
 en double trait : 1^{re} B.S.P.
 en traits pleins : 2^e B.S.P.

Nous noterons dans cette observation :

- son analogie clinique, biologique et histologique avec les ictères de la littérature ;
- l'existence d'adénopathies hilaires hépatiques, inflammatoires où prédominent les polynucléaires éosinophiles ;
- la persistance jusqu'à cette date d'une hyperlipidémie globale manifeste.

Deuxième cas :

Mademoiselle REC... Paulette, 22 ans.

Entre dans le service le 12 septembre 1956 pour ictère peu intense ayant débuté dans la dernière décade du mois d'août 1956 s'accompagnant d'urines foncées et de selles décolorées.

L'histoire clinique est celle d'une hépatite infectieuse typique puisque l'ictère a été précédé d'arthralgies importantes et diffuses, de douleurs épigastriques et abdominales vagues et de troubles dyspeptiques banaux : nausées, anorexie.

Dans les antécédents, nous ne retrouvons pas d'anomalies hépato-biliaires. Cependant, la malade est très neurotonique.

Aucune injection parentérale, aucun contagé ne sont signalés, elle nie avoir pris des médicaments.

Une série d'investigations sont pratiquées (cf. tableau).

BW (—) urée 0,20 ‰

G.R. 4 150 000 — G.B. 7 650 — P.N. 30 % — P.E. 9 %

Bilan hépatique — Bilirubine T.	128 mg ‰
— diazo R.	immédiat
— lipides T.	6,30 g ‰
— cholest. T.	1,43 g ‰
— Thymol opacif.	6 u.v.
— Cep. Cholest. 24 h.	+
— Kunkel	52,5
— Gros	1,6 cc

B.S.P.

8'	66 mg ‰	165 %	} soit $P_1 = 0,0059$ $P_2 = 0,0009$
15'	60 mg ‰	150 %	
30'	43 mg ‰	107 %	
45'	32 mg ‰	80 %	
2 h.	27 mg ‰	68 %	

Cependant :

Le déjaunissement ne s'ébauche pas de façon patente ; devant cette persistance de l'ictère et le comportement de la malade, nous reprenons une étude détaillée des antécédents et à notre grande surprise nous apprenons que depuis deux ans elle prenait régulièrement tous les jours 3 à 5 comprimés de chlorpromazine à 0,025 g.

Mais elle nous a affirmé n'avoir jamais ingéré aucun médicament depuis le début du mois d'août 1956, y compris la chlorpromazine, c'est-à-dire un mois avant l'apparition de l'ictère le 11-10-1956.

Nous hâtons le déjaunissement en administrant 30 mg. de cortancyl tous les jours.

Le 24-10-1956 nous pratiquons chez elle une *péritonéoscopie ponction-biopsie*.

— Foie à bord mince blanchâtre sur une longueur de 3 mm. A peine plus clair que normalement dans l'ensemble, le lobe droit se relève légèrement comme s'il était enraid.

— La vésicule est petite et saine.

Compte rendu de la B.P. sous péritonéoscopie (l'ictère avait d'ailleurs nettement diminué).

— l'image histologique ne comporte la présence d'aucune réaction fibro-scléreuse ;

— il n'y a pas d'infiltrations notables, diffuses en îlots ;

— la trame kupfférienne est à peine hyperplasiée, bien conservée ;

— les cellules parenchymateuses sont en général normales, cependant un certain nombre d'entre elles présentent des images dégénératives

d'homogénéisation acidophile et d'hyperchromatisme nucléaire. On observe également une certaine anisocytose correspondant à des figures dégénératives. Les cytoplasmes dans l'ensemble des cellules apparaissent très clairs, correspondant à de grosses charges de glycogène.

— l'ictère tissulaire est inexistant.

Le 25-10-1956 une numération formule sanguine montre un chiffre de globules rouges à 4 220 000 ; de globules blancs à 5 000 dont P.N. 63 % — P.E. 3 %.

Le 8-11-1956, elle sort guérie.

Notons dans cette observation :

- l'allure cholestatique de l'ictère ;
- l'eosinophilie légère à 9 % et qui a diminué à la fin pour atteindre 3 % ;
- l'ingestion de chlorpromazine remontant à deux ans et la non absorption du produit 1 mois avant cet ictère.
- Cette longue durée d'absorption nous permet d'exclure à peu près sûrement cette drogue de la discussion étiologique, l'ictère est intercurrent.

Troisième cas :

Il s'agit d'un médecin, le Docteur Jean B..., 33 ans.

Le début de son histoire clinique remonte à *avril* 1953.

A cette date, on pratique chez lui une cure de sommeil pour un syndrome douloureux des membres inférieurs, consécutif à une blessure de guerre. La durée de la cure est de 3 semaines ; elle est conduite avec le cocktail habituel : chloral, Supponéryl, barbituriques et chlopromazine.

Le 27 *avril* 1953, c'est-à-dire 48 heures avant la fin de la cure, le malade présente un mouvement fébrile croissant qui atteint 40° en 3 jours ; on ne note pas de frissons, ni de prurit, ni d'algies, mais les urines sont légèrement foncées et les matières légèrement décolorées.

Le 30 *avril* 1953, le malade est apyrétique, c'est alors qu'apparaît un ictère d'abord conjonctival qui va s'intensifier et gagner les téguments. En 24 heures, l'ictère est manifeste, jaune d'or, les urines acajou, les selles blanches, mastic.

On ne note pas d'hépatomégalie.

Les examens complémentaires et surtout le diagramme hépatique (1) viennent asseoir le diagnostic d'hépatite cholestatique. Mais devant la persistance de l'ictère, la rétention lipidique et 5 tubages duodénaux blancs, on pratique le 20 *juin* (sixième semaine) une péritonéoscopie qui montre :

- un foie uniformément brun foncé, de volume normal ;
- une vésicule flasque et collabée.

Cet ensemble clinique, biologique et laparoscopique évoque hautement la possibilité d'un cancer du hile du foie. Aussi, après beaucoup d'hésitations, conseille-t-on l'intervention.

Celle-ci est pratiquée le 2 *juillet* 1953, c'est-à-dire 66 jours après l'installation de l'ictère.

A l'intervention, le Docteur Champeau note :

- un foie de volume normal, moins coloré qu'en laparoscopie,
- une vésicule flasque et un palper du hile normal.

Il pratique une radiomanométrie et des radiographies après cholédotomie qui montrent des voies biliaires tout à fait normales, non dilatées, sans concrétions ni vésiculaire, ni canaliculaire.

- Il termine après avoir fait une biopsie hépatique par l'installation d'une sonde de Pezzer dans la vésicule et d'une sonde urétérale dans l'hépatique.

La biopsie hépatique faite par le Docteur Etévé :

- montre une fibrose portale minime ;
- il n'y a pas de remaniement de la topographie des lobules hépatiques ;
- il n'existe pas d'altération des cellules parenchymateuses ;
- il n'existe pas d'infiltration inflammatoire interstitielle ;
- on note enfin de nombreuses images de régénération ;
- l'ictère tissulaire est très important, en bouchons nombreux et volumineux dans les canaux de la travée surtout périlobulaire.

(1) cf. tableau.

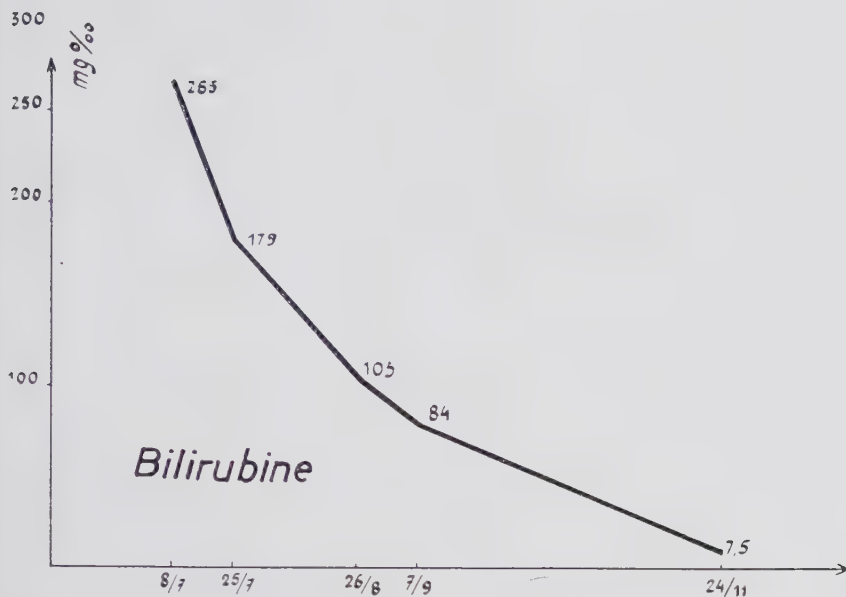


Fig. 2. — Obs. n° 3 - J.B. — Evolution de la bilirubinémie.

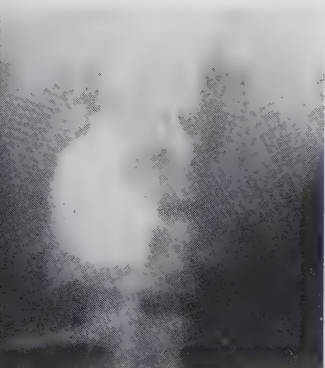


Fig. 3 - Cas DO...
Cholangiographie
per-opératoire

Fig. 5 - Cas B...
Cholangiographie
per-opératoire

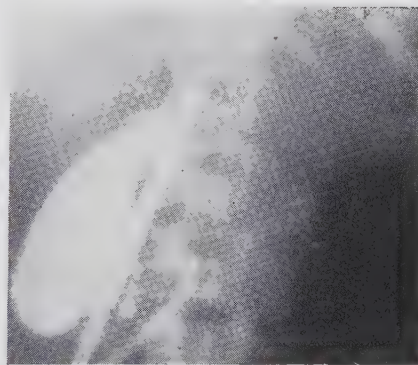
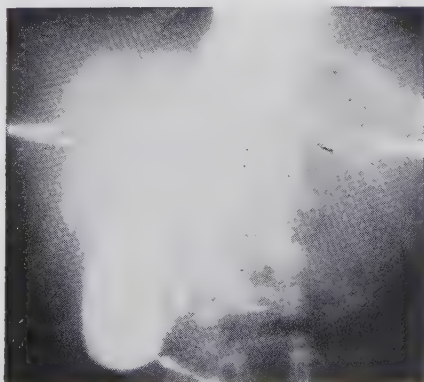


Fig. 4 - Cas DO...
Cholangiographie
per-opératoire



Evolution. — L'état général reste satisfaisant.

La sonde cholédocienne a été rapidement retirée car elle s'était bouchée; l'écoulement biliaire, par la sonde de Pezzer, est peu abondante : 60 cc seulement.

L'ictère clinique et biologique persiste inchangé jusqu'au mois d'août où le malade en convalescence à Lausanne constate une nette amélioration clinique et biologique (cholémie à 84 mg ‰ le 9-9-1953). Les selles se recolorent normalement.

L'ablation du drain est décidée à la fin de l'année 1953, la cholémie était redescendue à 7,5 mg ‰.

En avril 1954, l'ictère a complètement disparu, tous les tests hépatiques y compris la B.S.P. sont revenus à un taux normal.

Depuis, il est en bonne santé.

Notons :

- l'apparition de cet ictère après une cure de sommeil conduite par plusieurs médicaments et non point seulement par la chlorpromazine.
- ces ictères survenant à la suite de l'administration de ce cocktail neuroplégique sont plus fréquents en France.
- nous ne pouvons pas du tout imputer cet ictère à la chlorpromazine seule et d'ailleurs ici l'hépatite de la seringue s'inscrit au premier plan étiologique.

CONCLUSION

Voici les principaux traits de nos trois observations personnelles d'ictères survenus à la suite d'un traitement par la chlorpromazine comparativement à ceux de la littérature.

— Les doses employées variaient de 50 à 125 mg, par jour.

— *Le délai d'apparition* de l'ictère, après le début du traitement allait de 14 jours à plus de deux ans.

— *Les symptômes pré-ictériques* étaient deux fois manifestes, à type de syndrome pseudo-grippal avec fièvre et frissons intenses, la troisième fois l'ictère a débuté nu.

— *A la période d'état* l'ictère fut intense dans les trois cas avec prurit, urines foncées et selles décolorées. Il n'y avait pas d'hépatosplénomégalie.

— *La biologie* était du type mécanique 3 fois sur 3, la B.S.P. très perturbée. Deux fois sur 3, le cholestérol sanguin était supérieur à la normale, de même que les lipides totaux et les phospholipides. Une fois sur 2 la galactosurie provoquée était perturbée.

Le stercobilinogène recherché deux fois était très bas. Dans les urines la recherche des pigments biliaires était positive. Enfin, dans le sang, 1 fois sur 3, le taux des Polys. E était de 9 %.

— *L'Histologie* a montré, en général, une conservation de l'architecture hépatique et des cellules parenchymateuses, l'ictère tissulaire était capillilaire, au niveau des travées hépatiques et dans les cellules de Kupffer.

— *L'évolution* fut en général traînante. Deux interventions furent pratiquées, deux vérifications peropératoires des voies biliaires qui étaient normales. Chez un malade, le chirurgien a installé un drain vésiculaire qui a entraîné la guérison.

Chez les deux autres malades nous avons entrepris avec succès un traitement par le cortancyl.

CHAPITRE III

III. — ENQUETE PERSONNELLE

A propos de ces trois cas personnels, nous avons entrepris :

I. — *Une vaste enquête personnelle auprès des hôpitaux psychiatriques français de la Métropole* que nous exposons ci-dessous.

II. — *Une large revue des publications mondiales sur l'ictère à la chlorpromazine*, ainsi sur les 124 articles, 33 auteurs rapportent au total 90 observations détaillées d'ictère au Largactil que nous avons cru utile de résumer dans notre grand tableau synoptique. C'est à partir de toutes ces observations que nous essayerons de dégager les aspects cliniques et les modalités évolutives ; les stigmates biologiques et les lésions histologiques de ces ictères. Nous inclurons dans cette étude nos cas personnels.

III. — *Une expérimentation avec la collaboration* du Professeur BARUK et du Docteur MONTASSUT. Celle-ci sera exposée en détail dans le chapitre des pathogénies invoquées par les divers auteurs afin de tenter d'expliquer le mécanisme de ces ictères.

Nous avons adressé à 100 hôpitaux psychiatriques de Seine, Seine-et-Oise et de tous les autres départements de la Métropole, une enquête sous forme de questionnaire.

Nous avons reçu 48 réponses :

- 6 d'entre elles ne sont pas utilisables ; il n'en sera pas tenu compte,
- 17 réponses comportaient 1 ou plusieurs ictères,
- 25 autres n'en comportaient pas.

Voici les résultats de cette enquête que nous présentons sous forme de tableaux. Les auteurs y ont été classés par ordre alphabétique. Dans le premier tableau sont réunis les auteurs qui ont observé des cas d'ictère ; dans le second, ceux qui n'en ont jamais rencontrés (1).

(1) Nous tenons à remercier ici tous les psychiatres qui ont eu l'amabilité de répondre à notre enquête avec tant de précision.

Quelles doses de chlorpromazine avez-vous administrées par année ?

Quelles doses employez-vous quotidiennement dans chaque cas particulier ?

Voici les réponses reçues que nous présentons par ordre alphabétique :

a) *Auteurs ayant observé des ictères au cours des traitements par la chlorpromazine.*

Nom des auteurs	Dose de Chlor. en mg par année	Dose de Chlor. mg par jour	Nombre de malades	Nombre d'ictères
ABELY	—	400 gouttes 100-125 mg (I.M.)	—	1 (I.M.)
ACHALLE	2.700.000	50 à 600	150	2
BOUQUEREL	953.680	50 à 250	—	4
CENAC-THALY	—	150	1.000	2 (I.M.)
COLLIER	—	75 à 300	200	1 (I.M.)
Pr DELAY	—	150 à 300	1.000	3 (dont 2 I.M.)
EY	—	150 à 500	314	2
FELLION	—	100 à 600	900	1 (orale)
LASSALLE	—	50 à 600	110	1
MARGUERY	5.350.000 (orale)	—	—	1 (I.M.)
Hôp. MORLAIX	187.500 (I.M.)			
	36.500.000	200 à 600	500	1
PERRIN	—	50 à 1.500	2.000	1
RACAMIER	—	50 à 100	200	2
SIZARET (Tours)	3.750.000	300 à 400	—	1
SIZARET (M. et L.)	—	100 à 300	—	1
VALLADE	4.500.000	50 à 300	1.000	1
VEYRES	10.000.000	25 à 500	100	1 (orale)

b) Auteurs n'ayant jamais observé d'ictères à la chlorpromazine.

Nom des auteurs	Dose de Chlor. en mg par année	Dose de Chlor. mg par jour	Nombre de malades	Nombre d'ictères
AYME	8.750.000	100 à 400	—	0
BARDOL	—	100 à 300	—	0
BASSIE	—	jq à 900	—	0
BERTHON	7.300.000	150 à 300	100	0
Pr BARUK	—	25 à 100 gts	400	0
BESSIERE	—	50 à 250	186	0
BORENSTEIN	—	50 à 150	—	0
CARON	—	200 à 400	—	0
CHANES	—	50 à 300	—	0
CHATAGNON	—	100 à 200	700	0
DURAND	—	100 à 200	—	0
GÉRARD	—	jq à 150	—	0
GUYOT	—	200 à 300	—	0
HUGUES	3.500.000 (orale) 100.000 (I.M.)	200 à 400	—	0
JOUPPE	—	150 à 300	—	0
LARRIVÉ	—	jq à 600	—	0
Hôpital LORQUIN	2.785.000	75 à 300	—	0
MALEYRIE	150.000	—	—	0
MARTIMOR	—	25 à 400	231	0
Pr. MICHAUX	—	100 à 250	—	0
MONTASSUT	—	50 à 400	600	0
RAUCOULES	4.500.000 (orale) 150.000 (I.M.)	200 à 1.000	—	0
Centre de LA ROCHELLE	—	150 à 500	180	0
Centre de ST-YLIE-DOLE	1.368.750	150 à 300	25	0
SIVADON	8.950.500 (orale) 214.500 (I.M.)	300 à 500	—	0

Conclusions sur cette enquête menée dans les hôpitaux psychiatriques français :

a) dose quotidienne :

— les doses quotidiennes de chlorpromazine employées pendant des semaines, parfois même pendant des mois, de façon continue, sont de 25 à 1 500 mg.

avec une moyenne retrouvée chez la majorité des neuropsychiatres entre 150 et 200 mg. par jour.

b) dose par année :

— 15 réponses comportaient un chiffre annuel de consommation. Nous avons totalisé ces 15 réponses et nous avons ainsi obtenu en milligrammes :

102.480.000 mg., soit
102 kg de chlorpromazine.

Sachant que la dose moyenne quotidienne dans ces 15 réponses est de 200 milligrammes, ces mêmes médecins ont administré théoriquement :

512.400 doses par an.

a) COMBIEN AVEZ-VOUS OBSERVE D'ICTERES (cf. tableau II) sur 42 réponses valables reçues :

17 neuropsychiatres en ont observé en tout 26 mais 8 sur 26 recevaient la chlorpromazine par voie parentérale ou mixte. Nous présentons le résumé des observations de ces 26 cas d'ictères sous forme de tableau.

b) ANALYSE DETAILLEE DES CAS D'ICTERES DE NOTRE ENQUETE

Les observations de 3 auteurs méritent d'être rapportées car elles seules comportent assez de détails.

1° *Cas dus à l'obligeance du Professeur J. DELAY (Clinique Saint-Anne, Paris).*

Sur plus d'un millier de malades ayant reçu un traitement prolongé de chlorpromazine, le Professeur Jean DELAY a observé 3 cas d'ictères.

Premier cas :

Chez une malade qui reçoit 100 mg en intramusculaire le premier jour. Le deuxième jour 200 mg., l'ictère apparut le troisième jour, après 6 injections en tout.

L'ictère fut franc, du type catarrhal, avec poussée thermique à 39°. légère sensibilité hépatique, urines très colorées, selles blanches.

A noter dans les antécédents, 8 mois auparavant, alors qu'il n'avait pas reçu de chlorpromazine, ce malade avait fait un ictère semblable à l'actuel.

Du point de vue biologique :

— bilirubine totale directe : 32 mg ‰

dans les urines : présence d'urobiline libre et d'urobilinogène de pigments et de sels biliaires.

Le reste des examens est normal.

Evolution : atténuation rapide après arrêt de la chlorpromazine persistance d'un léger subictère une dizaine de jours.

Deuxième cas :

Le malade reçoit 100 mg de chlorpromazine par voie I.M. pendant 4 jours. Le quatrième jour apparaît un ictère *nu*, le malade est un ancien paludéen.

Biologiquement :

— présence de pigments et sels biliaires dans les urines.

Evolution : après arrêt de la chlorpromazine et administration quotidienne de méthionine pendant 13 jours, disparition complète de l'ictère.

A noter : ultérieurement ce malade reçut sous forme de comprimés : 50 mg par jour de chlorpromazine sans présenter aucun trouble.

Troisième cas :

Malade recevant 100 mg de chlorpromazine par jour par voie orale. Cinq mois après le début du traitement, survient un ictère.

La biologie : bilirubinémie directe 110 — ind. 10.

Le test de Hanger : + + + +

Le test de MacLagan : 59 u.

Les protéines : 74 g % $\frac{S.A.}{S.G.} = \frac{36.2}{38.5} = 0.94$

dans les urines : présence de sels et pigments biliaires.

Evolution : la résolution de l'ictère se fit progressivement en 3 semaines.

Commentaires :

Il faut noter que la précocité de la survenue des deux premiers ictères entre le 3^e et 4^e jour du traitement rappelle étrangement les ictères de la méthyltestostérone rapportés par HANGER et GUTMAN.

La perturbation des tests de floculation dans le troisième cas montre qu'il doit être classé dans les hépatites catarrhales banales.

2° *Cas dû à l'obligeance du Docteur FELLION*, Hôpital psychiatrique de la Mayenne :

4 jours après l'entrée de sa malade, on institue un traitement comportant 4 comprimés à 0,025 par jour de chlorpromazine.

Le huitième jour du traitement brusquement elle présente de la fièvre à 40°, des vomissements, des sueurs.

Puis l'ictère apparaît.

Les examens biologiques :

montrent une urée à 0,30 g %
un cholestérol 1,12 g %

des tests de floculation négatifs

Gros à 2,6 cc

Hanger négatif

MacLagan 11° U Vernes

pas de floculation.

L'hémogramme montre :

— une numération globulaire normale : 4 580.000

— une leucocytose à 8 800

— avec P.N. = 58 %

P.E. = 6 %

P.B. = 1 %

L'ictère a regressé en 3 semaines.

Remarquons que cette malade venait de rentrer à l'hôpital et qu'il y a eu une eosinophilie à 6 %.

3° *Cas dû à l'obligeance du Docteur ABELY* : Centre psychiatrique de Sainte-Anne :

Mme X..., 34 ans, atteinte d'excitation maniaque sans aucun antécédent hépato-biliaire. Après quelques jours de Largactil par ingestion, passage à 4 injections quotidiennes, soit 100 mg.

Le sixième jour, apparaît brusquement un ictère franc, généralisé avec décoloration des selles, urines foncées, Sans fièvre, ni prurit.

L'examen physique ne montre pas d'hépatomégalie, la vésicule est perçue.

Les examens biologiques pratiqués alors montrent :

des protides T. à 65 g. % $\frac{S.A.}{S.G.} = \frac{33}{32}$

Un cholestérol T. à 3,24 g. ‰, un cholestérol E à 1,44 g

Les phosphatases alcalines à 6,7 u. B.

Les tests de floculation :

— Gros à 1,4 cc

— MacLagan : 2 u. V.

— Hanger : négatif

— Kunkel bêta : 29

— gamma : 7

Une B.S.P. après 15' 100 %

45' 76 %

Le tubage duodénal ramène

— 80 cc de bile A très claire

— 20 cc de bile B très foncée

— Bile C plus claire que la bile A

L'ictère va persister inchangé pendant 1 mois et demi, puis il va s'atténuer très lentement pour disparaître en deux mois.

Deux nouvelles séries d'examen complémentaires faites :

— la première après deux mois et demi d'évolution ;

— la deuxième au moment où l'ictère cutané avait disparu montrent :

— des tests de floculation négatifs et normaux ;

— un chiffre de protides totaux normal tant du point de vue quantitatif que qualitatif.

Cependant :

— le cholestérol total est à 3,50 g ‰, puis à 3 g ‰ avec un rapport d'estérification normal.

— les phosphatases alcalines à 17,1 u. B.

— et surtout l'épreuve d'épuration de la B.S.P. pathologique :

la 1^{re} fois 15' — 80 % et 45' — 56 %

la 2^e fois 15' — 85 % et 45' — 68 %

c) IL RESULTE DE CETTE ENQUETE QUE :

— La date d'apparition de l'ictère est variable. Elle se situe autour du 15^e jour du traitement avec des extrêmes de 2 à 15 jours.

— La dose ne joue aucun rôle dans l'apparition de l'ictère.

— Nous avons retrouvé 6 fois de la fièvre dans la période prodromique.

— L'ictère est franc il s'accompagne d'urines foncées et de selles décolorées.

— L'évolution est rapidement favorable, l'ictère régresse et disparaît en quelques jours dans la majorité des cas, sauf dans celui du Docteur VALLADE d'Aix-en-Provence où on a pratiqué une intervention chirurgicale au cours de laquelle le chirurgien a constaté simplement un blocage hilaire inflammatoire.

Malheureusement la biologie ne fut pratiquée que dans un nombre très restreint de cas où d'ailleurs elle était mécanique.

Il n'y a aucune vérification anatomo-histologique des lésions.

d) ESSAI DE STATISTIQUE FRANÇAISE D'APRES NOTRE ENQUETE PERSONNELLE

Nous ne connaissons malheureusement pas la totalité des malades traités. Mais sur les 42 réponses, 18 seulement nous ont satisfaits, car elles comportaient une statistique individuelle.

Si nous totalisons le nombre de malades rapportés par ces 18 auteurs, ainsi traités pendant plusieurs semaines, en y ajoutant le nombre de malades traités dans les services du Professeur BARUK à Saint-Maurice et du Docteur MONTAS-SUT à Villejuif, (qu'ils ont bien voulu nous communiquer) nous arrivons au chiffre exact de 9.896 malades.

Le nombre d'ictères rencontrés par ces mêmes neuropsychiatres est 18.

Le pourcentage en France s'élève donc à 0,18 %.

e) ESSAI DE STATISTIQUE ETRANGERE ET PARTICULIEREMENT ANGLO-SAXONNE

1° EN CE QUI CONCERNE LES PUBLICATIONS MONDIALES, SUR LE FOIE ET LA CHLORPROMAZINE, nous avons lu et analysé 124 articles citant, rappelant brièvement ou rapportant en détail des cas d'ictères dus à la chlorpromazine ; quelques-uns d'entre eux ont entrepris des études du comportement hépatique au cours de cures de chlorpromazine ; d'autres enfin comportent des travaux expérimentaux dont nous parlerons ultérieurement (1).

54 articles sur 124 contenaient des données statistiques. Ceci nous a permis de totaliser l'ensemble des cas traités par la chlorpromazine, rapportés par les auteurs étrangers, ainsi que le nombre d'ictères survenus pendant ces traitements, qui sont le plus souvent de longue haleine.

Ainsi dans ces 54 articles :

- le nombre de malades traités est de 13.093,
- le nombre d'ictères signalés est de 168.

Il en résulte donc que *la fréquence des ictères à la chlorpromazine à l'étranger et en particulier en Amérique est de 1,28 %.*

2° CRITIQUE DE CETTE STATISTIQUE :

- le mode d'administration,
- autres traitements simultanés,
- intervention subies dans les 3 mois précédant l'ictère.

Mode d'administration :

— 13 auteurs sur 53 en administraient de façon sûre par voie intramusculaire ou mixte. Le nombre d'ictères survenus chez des malades ainsi traités est de 62.

— 18 auteurs sur 53 en prescrivaient exclusivement par voie orale. Les malades ainsi traités sont en tout 24, qui ont fait un ictère.

— 37 auteurs sur 53, c'est-à-dire le reste, n'ont pas du tout précisé la voie d'administration.

Autres thérapeutiques administrées simultanément particulièrement par voie pérentérale. Nous avons voulu préciser cette voie d'administration, car nous n'ignorons pas la fréquence des hépatites de la seringue ou du sérum homologue.

Cette recherche n'a pu être menée à bien que dans les observations

(1) cf. chapitre pathogénie.

complètes que nous avons fait figurer dans notre grand tableau. C'est là seulement que les auteurs ont indiqué tous ces détails.

Ainsi sur 90 ictères, 37 recevaient simultanément à la chlorpromazine, d'autres traitements par voie parentérale. Voici le détail de ces traitements :

- 4 avaient subi une intervention chirurgicale moins de 2 mois avant l'apparition de l'ictère. C'est là une cause majeure d'hépatite ictérogène, soit par les injections reçues, soit par les transfusions - cf. CAROLI (11) Ictère par rétention p. 20.
- 5 recevaient du Serpasil.
- 2 étaient en cure de sommeil.
- 4 recevaient régulièrement de l'insuline parce que diabétiques connus,
- 22 autres, enfin, recevaient par voie parentérale des médications variées, à savoir de la Vit. B.12, des antibiotiques, des antispasmodiques et des opiacés, etc.

Résumons-nous :

Ainsi sur 168 ictères de la littérature étrangère :

62 recevaient de la chlorpromazine par voie parentérale ou mixte,

33 recevaient simultanément d'autres traitements par voie parentérale,

4 avaient subi des interventions chirurgicales moins de 3 mois avant le début de l'ictère au cours desquelles beaucoup d'injections furent faites.

Donc si nous soustrayons ces 99 ictères à étiologie discutable où la chlorpromazine ne joue qu'un rôle minime des 168 cas d'ictères on arrive au nombre de 69 ictères pour 13.093 malades traités, ce qui réalise un taux de 0,52 % et non plus de 1,28 %. Ce pourcentage rejoint d'ailleurs les chiffres de STEWART et REDEKER (94) qui trouvent 3 ictères sur 2.500 malades traités en Amérique soit 0,52 %.

En somme :

— la correspondance entre les ictères des hôpitaux psychiatriques de France et ceux de l'étranger semble assez marquée.

Seule l'évolution en France nous paraît plus courte et bénigne quoique Isaac Mac ARTHUR et TAYLOR (47) pensent que souvent l'ictère dure 2 semaines, rarement davantage.

— *une grosse différence persiste*, la fréquence nettement supérieure des ictères dus à la chlorpromazine dans les pays anglo-saxons : ainsi ces ictères d'après les statistiques que nous avons essayé de mettre au point plus haut seraient 7 fois plus fréquents qu'en France.

CHAPITRE IV

IV. — ETUDE GENERALE COMPLETE DES ICTERES A LA CHLORPROMAZINE

Cette étude sera basée sur l'ensemble des cas de la littérature mondiale. Elle s'appuie sur 93 ictères rapportés en détail par 34 auteurs (1) et que nous avons résumés dans un grand tableau synoptique. Pour la commodité de la lecture et de la bibliographie, nous y avons rangé ceux-ci par ordre alphabétique. Dans ce grand tableau nous trouvons tous les faits étiologiques, cliniques, biologiques, anatomo-histologiques et évolutifs.

Ainsi, après avoir brossé successivement les tableaux clinique, biologique et histologique de cette affection, nous essayerons de rapporter et de discuter les diverses pathogénies invoquées pour tenter d'expliquer le mécanisme de cette complication du traitement par la chlorpromazine.

DOSE :

Notons encore comme nous l'avons montré ci-dessus qu'il n'existe aucun parallélisme entre la survenue de l'ictère et la dose de chlorpromazine administrée. Cette dose peut, en effet, varier de 50 à 1600 mg. par jour, la moyenne se situant entre 75 et 150 mg.

La dose totale peut, elle aussi varier de 50 mg., SUSSMANN et SUMNER (103), à plusieurs milliers de milligrammes.

a) CLINIQUE.

Date d'apparition de l'Ictère par rapport au début du traitement :

Dans une très large proportion, peut-être même de façon unanime, l'ictère apparaît dans le 1^{er} mois du traitement : en moyenne entre le 14 et le 25^e jour ; avec des extrêmes allant de 1 jour après une seule injection : SUSSMANN et SUMNER (103) à 95 jours, KELSEY, MAYER, WILSON et BROWN (52), cas n° 12 et même 415 jours dans le cas du docteur Ey à Bonneval de notre statistique française.

Trois formes de début résument la période des prodromes à court terme.

a) le début, fébrile, pseudo grippal avec température à 39-40° et frissons, pouvant s'accompagner parfois de douleurs musculaires ou articulaires, de manifestations allergiques tels que rashes cutanés, congestions nasales ou mieux rhinite allergique.

(1) Nous regrettons de n'avoir pas pu inclure dans notre travail l'article de MM. Justin-Besançon, Péquignot et Etienne, qui vient de paraître dans le Bulletin et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris n° 3, 1957. Ces auteurs rapportent un cas d'ictère à la chlorpromazine ainsi qu'une étude de 72 observations.

Ce début a été constaté chez 38 malades sur 93, soit dans 41 % des cas.

Voici le détail des symptômes constatés :

— Fièvre pseudo-grippale + frissons manifestes	22 fois
— Fièvre à plus de 38° dûment constatée	12 »
— Douleurs musculaires généralisées	6 »
— Douleurs articulaires généralisées	2 »
— Rhinite allergique	3 »
— Rashs cutanés	2 »
— Stomatite aphteuse	2 »

b) D'autres fois les prodromes sont d'ordre digestif ; une banale dyspepsie avec anorexie, nausées et parfois même vomissements, de la diarrhée ou plus souvent de la constipation, quelquefois on note des douleurs épigastriques ou abdominales vagues.

Peuvent s'y ajouter : asthénie, malaise et céphalée.

c) Enfin le début insidieux, l'ictère nu sans prodromes fut retrouvé 22 fois sur 93, soit dans 24 % des cas.

Notons dans cette troisième forme la possibilité de l'installation d'un ictère après quelques jours de *prurit isolé*, 12 fois sur 93.

ÉTAT :

Puis l'ictère s'installe rapidement, il est caractérisé par une coloration jaune, franche, cutanéomuqueuse généralisée.

Il s'accompagne toujours, tout au moins au début, d'urines hautes en couleur, acajou et de selles décolorées.

A cette période, le prurit est la règle, il est intolérable et généralisé, parfois paradoxalement calmé par l'administration de chlorpromazine.

L'hépatomégalie est inconstante ; elle ne représente aucun élément de diagnostic ; en outre, présente, elle est sans rapport avec l'intensité de l'ictère, d'ailleurs elle est alors modérée, 2 à 3 cm sous le rebord costal, rarement très importante ou douloureuse.

Elle fut trouvée 42 fois sur 93, soit dans 45 % des cas.

Beaucoup plus rarement certains auteurs ont noté :

- une banale dyspepsie 5 fois
- une splénomégalie 3 »

Mais aussi des éruptions cutanées allergiques, et ceci 4 fois.

Il s'agissait dans 2 cas d'agranulocytose sanguine avec ictère : (45 et 103).

Le 3^e était un ictère s'accompagnant d'une nette éosinophilie (38) à 16 %.

Cependant, il faut insister sur la conservation d'un bon état général tout au long de la maladie. C'est là un signe que la majorité des auteurs ont remarqué. D'ailleurs nos 3 malades, dont nous avons longuement rapporté les observations n'ont pas échappé à cette règle.

ÉVOLUTION :

La durée de l'ictère est plus traînante en Amérique, où elle est en moyenne de 2 à 4 semaines avec des extrêmes de 2 jours à 28 semaines, que dans notre enquête personnelle. Ici les ictères durent de 1 à 3 semaines environ.

b) DISCUSSION DE LA SPECIFICITE DE CETTE SYMPTOMATOLOGIE

1° *Les Prodromes :*

Il ne nous semble pas du tout que les 3 formes de début de l'ictère à la chlorpromazine soient caractéristiques ; en effet, si nous nous référons à la statistique personnelle de CAROLI (11) dans son livre « Les Ictères par rétention », nous constatons pages 6 et 7 :

— que 30 % des hépatites débutent par un syndrome pseudo-grippal alors que nous en avons trouvé 41 % ;

— que le syndrome dyspeptique est loin d'avoir une valeur absolue ;

— enfin (p. 15) que l'Ictère nu se rencontrait dans 25 % de ses hépatites ; dans notre analyse ci-dessus nous approchons le taux de 24 %.

2° *A la période d'état :*

— l'Hépatomégalie pour CAROLI (11) (p. 17) est retrouvée 80 fois sur 150 cas, elle est modérée ;

— nos résultats coïncident bien avec ses constatations, il y avait une hépatomégalie modérée dans 42 sur 93 des nôtres.

Conclusion :

La clinique n'est donc d'aucun secours ; elle n'est nullement spécifique des ictères à la chlorpromazine, la symptomatologie fonctionnelle pré-ictérique, ainsi que les signes physiques durant la jaunisse correspondent parfaitement à ceux des hépatites ictérogènes banales. Rien ne les en distingue.

c) BIOLOGIE.

1° *La cholémie :*

La majorité des auteurs ont fait doser la bilirubinémie totale.

Dans les cas où l'étude qualitative a été réalisée, les résultats ont montré qu'il s'agit surtout d'une bilirubine directe.

Nous avons trouvé pour un total de 76 bilirubinémies les taux suivants :

— Bilirubinémie de	20 à 30 mg. $\frac{0}{100}$	6 cas
— »	30 à 40 » »	13 »
— »	40 à 50 » »	6 »
— »	50 à 60 » »	8 »
— »	60 à 70 » »	8 »
— »	70 à 80 » »	6 »
— »	80 à 90 » »	3 »
— »	90 à 100 » »	3 »
— »	100 à 110 » »	1 »
— »	110 à 120 » »	3 »
— »	120 à 130 » »	3 »
— »	130 à 150 » »	5 »
— »	150 à 200 » »	2 »
— »	200 à 300 » »	8 »
— »	plus de 300 » »	2 »

— Deux autres fois la bilirubine était exprimée en index ictérique.

En résumé :

— 50 ictères sur 74, soit 72 % avaient une *cholémie* entre 20 et 100 mg. $\frac{0}{100}$.

— le reste avait une *cholémie* entre 100 et 300 mg. $\frac{0}{100}$.

— deux cas rapportés dont un dans *Acta Clinica Belgica* par MAHAUX et VAUDECAN (78) avaient une bilirubine sanguine supérieure à 300 mg. $\frac{0}{100}$.

Cholurie :

Dans tous les cas où les pigments biliaires furent recherchés dans les urines, la réaction fut manifestement positive.

La cholurie fut recherchée 35 fois en tout. Mais LAMBERT et BARNAUD, dans « Examens biologiques et Largactil en cures prolongées » - Société neuro-psychiatrie médico-sociale de la région lyonnaise, séance du 14-1-54 *ont signalé que* : « la chlorpromazine même à très faibles doses était susceptible de donner une réaction de GMELIN faussement positive ».

Van OMMEN (11) signale la même erreur ; il faut l'éviter en recherchant la cholurie par la méthode de Hammerstein ou de Huppert-Nakayama.

L'urobilinogène :

Fut recherché :

26 fois en tout,

18 fois la réaction était positive après dilution,

8 fois l'urobilinogène était normal.

Le stercobilinogène :

Il est regrettable que le stercobilinogène n'ait pas été dosé plus souvent et plus régulièrement.

Nos constatations seront basées sur 5 *réactions* pratiquées :

4 fois le stercobilinogène était inférieur à 10 mg.

1 fois le stercobilinogène était à 35 mg. chez notre malade n° 1, mais l'ictère avait alors nettement régressé.

Donc le stercobilinogène 5 fois sur 5 était très nettement diminué.

Cholestérolémie :

Le cholestérol total sanguin a été supérieur à 2,60 g $\frac{0}{100}$ dans 30 cas sur 37, soit dans 81 % des cas.

Cette augmentation du cholestérol sanguin était 3 fois entre 5 et 6 g $\frac{0}{100}$ et une fois à 17,68 g $\frac{0}{100}$.

— Le rapport $\frac{\text{cholestérol E}}{\text{cholestérol T}}$ calculé 19 fois était :

supérieur à 0,60	2 fois
entre 0,60 et 0,50	1 »
entre 0,50 et 0,40	6 »
entre 0,40 et 0,30	2 »
entre 0,30 et 0,20	3 »
entre 0,20 et 0,10	2 »
inférieur à 0,10	3 »

Ainsi sur 19 analyses couplées du cholest. T et cholest. E 16 fois ce rapport était inférieur à la normale.

Lipémie et phospholipides sanguins :

Ici encore nous regrettons que les lipides totaux et les phospholipides n'aient pas été plus souvent dosés :

Lipémie, 7 dosages faits en tout, 5 fois il y avait une hyperlipémie (2 cas personnels), 2 fois le taux était normal (dont un 1 cas personnel).

Phospholipides, dosage pratiqué 3 fois, partout le taux était élevé (2 cas personnels).

Les phosphatases alcalines sanguines :

— dosage supérieur à 10 u.B. dans 61 cas sur 81, soit dans 75 % des cas,

— dosage supérieur à 15 u.B. dans 49 cas, sur 81, soit dans 60 % des cas.

C'est là une réaction qui s'est montrée augmentée de façon manifeste dans un très grand nombre de cas.

La galactosurie :

Cette épreuve a été pratiquée dans un très petit nombre de cas pour pouvoir en tenir compte.

Notons cependant que 3 fois l'épreuve était normale, 2 fois perturbée.

La B.S.P. :

Cette épreuve fut pratiquée chez 6 malades en tout. Elle a toujours été perturbée.

Au cours de l'évolution de l'ictère tous les auteurs ont vu la rétention de la B.S.P. se normaliser.

Le temps d'apparition de la B.S.P. dans la bile n'a pas été pratiqué.

Le taux de prothrombine fut pratiqué 27 fois en tout, 25 fois il était supérieur à 60 %.

L'électrophorèse enfin ne fut d'aucun secours diagnostique, car dans la majorité des cas la protidémie était normale ou peu abaissée.

Le rapport $\frac{S.A.}{S.G.}$ était lui aussi normal, parfois abaissé, d'autre fois inversé avec nette augmentation des globulines.

TESTS DE FLOCCULATION.

Considérons à présent l'étude des tests de floculation qui constituent certes un caractère particulier de l'ictère à la chlorpromazine.

Réactions couplées de Mac Lagan et de Hanger :

Nous avons constaté dans nos 93 observations d'ictères que les différents auteurs ont pratiqué ces deux tests presque de façon exclusive : ainsi sur

63 tests de Hanger et de Mac Lagan couplés

3 fois les deux étaient fortement positifs (1),

(1) Les trois fois il s'agissait d'observations rapportées par un auteur italien n° 33 et qui nous ont rappelé d'une façon frappante les tableaux d'hépatite aiguë banale de la seringue, la chlorpromazine était administrée par voie I.M.

2 fois Hanger + + + Mac Lagan 22/u.V et 17,8 u.V,
4 fois Hanger + + et Mac Lagan 1,5 u.V - 3,5 u.V - 5 u.V et 16 u.V,
54 fois les deux totalement négatifs.

— Si nous considérons ces 9 cas sur 63 comme ayant des tests de floculation perturbés dans le sens d'une hépatite, nous arrivons à la conclusion que 86 % des ictères décrits réagissent de ce point de vue *comme des ictères mécaniques*.

— Or nous connaissons la haute valeur diagnostique des tests couplés de Hanger et de Mac Lagan (CAROLI (11), p. 30).

Ajoutons encore que :

— chez 7 malades supplémentaires, le test de Hanger pratiqué isolément était normal,

— chez 12 autres le test de Mac Lagan exécuté isolément était lui aussi négatif.

— Nous ne considérerons pas les autres tests de floculation qui furent entrepris dans un nombre très restreint de cas.

Conclusion :

Nous avons trouvé la symptomatologie de ces ictères tout à fait dans les normes des constatations courantes des hépatites virales, il en va tout autrement de *leur biologie*.

— Le cholestérol sanguin fut trouvé supérieur à 2 g. 60 $\frac{0}{100}$ dans 81 % des cas.

— Les phosphatases alcalines supérieures à 10 u.B dans 75 % des cas.
Mais surtout :

— *les tests de floculation négatifs*, en particulier les réactions couplées de Hanger et de Mac Lagan du type mécanique pur dans 86 % des cas.

Or CAROLI (11) dans son livre « Ictère par rétention » signale cette hépatite à forme cholestatique dans 20 % des hépatites ictérogènes admises dans son service. Déjà la statistique de CAROLI nous paraît nettement supérieure à ce qui est connu et ceci est probablement dû au recrutement spécial de son Service.

Ainsi, si on se base sur la statistique des cas publiés, les ictères à la chlorpromazine seraient remarquablement différenciés par leur diagramme biologique.

d) HEMATOLOGIE.

Deux constatations sont intéressantes à rapporter :

A) *l'hyperéosinophilie* fréquemment retrouvée par de nombreux auteurs est *remarquable*, ainsi 16 fois sur 37 où elle fut recherchée, le pourcentage des polynucléaires éosinophiles était supérieur à 6 %, soit dans 39 % des cas, avec un maximum de 39, 42 et 58 %.

Cette hyperéosinophilie ayant rétrocedé après guérison de l'ictère :

B) *l'agranulocytose* rapportée par plusieurs auteurs est rare, car le plus souvent il n'existe aucune modification des leucocytes. Quelquefois cependant il y a élévation des G.B. cf. BARUK (5) et (46).



Nous en considérerons deux chapitres :

A) *l'agranulocytose isolée*,

B) *l'agranulocytose avec ictère*.

A. — *Agranulocytose isolée sans ictère* : toutes furent réduites par une thérapeutique appropriée.

a) *Cas de Lomas* (Brit. Méd. J1 2, 358, 1954).

Il s'agit d'une femme de 69 ans qui fit une agranulocytose, après un traitement de 31 jours de chlorpromazine, la dose totale étant de 6 g.

La leucocytose est tombée à 680 avec 11 % de granulocytes.

Aucune amélioration ne fut constatée après 10 j. de pénicilline.

Mais la guérison fut spectaculaire, après 5 injections de 50 mg. de *Cortisone*.

b) *Cas de Munch-Peterson* (1954, Ugesk-Loeg. 116, 1787).

Femme de 71 ans reçoit pendant 48 heures en tout 10,6 g. de 4560 R.P.

Le 4^e jour survint une diarrhée avec fièvre élevée.

Le chiffre des G.B. est à 800 avec 14 % de granulocytes.

On institue immédiatement un traitement comprenant de la Pénicilline, de l'ac. folique et des transfusions qui, malgré une broncho-pneumonie améliorèrent considérablement la malade et ramènent 9 jours plus tard la leucocytose à un chiffre normal.

* c) *Cas de Giacobini et Lassenius* (1954 Nord. méd. 52, 1693).

Femme de 57 ans qui reçoit de la chlorpromazine et de la prométhiazine.

Le 40^e jour elle se plaint de fatigue, douleurs des membres.

Le 45^e jour G.B. à 900, 22 % de granulocytes.

Après 4 jours d'un traitement par la pénicilline et les transfusions sanguines, la leucocytose est remontée à un chiffre normal.

d) *Kasak, Schaefer et Winter* (51) rapportent sur 800 malades traités par la chlorpromazine à raison de 200 à 800 mg. par jour :

— 5 cas d'*agranulocytoses* qui se sont développés entre la 6^e et la 8^e semaine.

— 10 cas de leucopénies, l'un d'eux a développé une agranulocytose dès qu'on avait arrêté la chlorpromazine.

Tous guérissent et recouvrent leurs globules blancs, grâce à une thérapeutique associant dans les cas d'*agranulocytoses* l'ACTH et les antibiotiques. Dans les cas de leucopénies simples la guérison fut la règle alors même que les auteurs avaient poursuivi chez plusieurs, sans interruption, la chlorpromazine.

B. — *Agranulocytoses et ictères imputés à la chlorpromazine* :

a) *Cas de Tasker* (Brit. Méd. 11, 1955, 4919 p. 250-51).

— Il s'agit d'une femme de 38 ans, hystérique, ayant reçu et recevant encore des traitements médicaux.

On préconise chez elle en août 1954 75 mg de chlorpromazine. 14 jours plus tard, on constate un ictère fugace ayant succédé à un syndrome dyspeptique avec fièvre à 38°4.

Le traitement par la chlorpromazine est poursuivi :

On constate 6 jours plus tard un rash cutané des membres, puis une vraie éruption maculo-papuleuse.

La chlorpromazine est administrée encore pendant 2 semaines et demi, lorsque après 41 jours de ce traitement, soit 5 675 mg on constate : des ulcérations des gencives et de la langue, de la lèvre et une leucocytose à 900, avec 10 % de granulocytes qui font *arrêter la chlorpromazine*.

Son état s'est aggravé et elle est décédée malgré un traitement associant plusieurs antibiotiques. *Sans ictère, ni hépto-splénomégalie*.

b) *Cas : Hodges et Lazerte* (Jl. amér. Méd. assoc. 1955 158 2 p. 114/116).

Femme 67 ans.

Dans les antécédents, on retrouve une tendance à la leucocytose très importante sans qu'on ait pu parler de leucémie vraie (G.B. 45 500), pas de ganglion, pas de rash.

Elle entre dans le service pour ictère moyen, avec érythème du cou et du thorax.

L'ictère est biologiquement mécanique.

Les hémogrammes successifs montrent : un chiffre de G.R. normal et un chiffre de G.B. d'abord entre 13 000 et 17 000 avec polys. 26 à 35 % et lymphos. 65 à 74 %.

Une laparotomie pratiquée pour ictère obstructif montre alors des voies biliaires tout à fait normales, il n'y a aucune anomalie.

C'est alors que les auteurs apprennent que la malade recevait par voie *orale*, un mois auparavant :

— 50 mg de chlorpromazine pour un prurit ;

— 1/2 oz. de phtalysulfathiazol pour de la diarrhée.

Malgré le traitement comprenant ACTH, sérum glucosé, acides aminés, antibiotiques, l'aggranulocytose *s'accroît* et la malade est décédée.

Remarque : Cette observation ne peut pas être admise comme consécutive à l'administration de la chlorpromazine car

- 1) la malade présentait des troubles de sa formule blanche auparavant ;
- 2) elle recevait en plus du phtalysulfathiazol.

e) EVOLUTION.

L'évolution de l'ictère au Largactil *est toujours favorable* : 73 malades guérissent sans laparotomie.

Ainsi la durée de l'ictère qui est de 2 à 4 semaines et davantage en Amérique et surtout la biologie du type rétionnel, l'absence d'antécédents hépatobiliaires constituent autant d'arguments en faveur d'une obstruction de l'arbre biliaire extra-hépatique et incitent très souvent à la *laparotomie*.

Laparotomie :

20 malades sur 93 furent opérés.

20 avaient des voies biliaires libres et normales :

soit après cholangiographies : 11 cas,

soit après exploration manuelles ou instrumentales : 9 cas.

2 avaient un cholédoque un peu dilaté mais normal *sans lithiase*.

Par ailleurs :

2 sur 20 avaient une lithiase vésiculaire sans aucune atteinte cholédocienne.

11 fois sur 20 les chirurgiens ont terminé en installant un drain de Kehr dans le cholédoque. Ce geste a été le plus souvent bénéfique.

Autres constatations macroscopiques :

Le foie a été noté :

9 fois seulement dans les rapports,
4 fois il était de couleur normale ou un peu pâle,
5 fois vert.

Ganglions hilaires hépatiques notés 3 fois.

Une fois le chirurgien a trouvé une cholécocite.

Une autre fois un noyau hyperplasique paracholécocien *bénin*.

Des cholangiographies furent pratiquées :

15 fois après rétablissement des malades ; elles étaient :

14 fois normales,

1 fois il y eut une lithiase vésiculaire.

La laparoscopie :

C'est une méthode d'un grand intérêt diagnostique comme le signale CAROLI (11) dans son livre.

Cependant il est regrettable que cet examen n'ait été pratiqué que dans un petit nombre de cas : 5 *en tout*.

Or la constatation d'un foie clair ou normalement coloré et d'une vésicule saine, transparente et bleue constitue une haute probabilité en faveur du diagnostic d'hépatite. Nous avons rapporté plus haut, dans le chapitre Laparotomie que chez 9 malades dont on a noté la couleur de leur foie, 4 fois cet organe était clair ou de couleur normale.

Mais nous savons, comme le dit CAROLI (11) p. 194 que c'est au cours des hépatites cholestatiques que les règles de chromodiagnostic du foie rencontrent le plus d'exceptions, il reste encore un ultime moyen d'éviter la laparotomie et d'arriver à un diagnostic de certitude, c'est la laparoscopie cholangiographie selon la méthode de Royer. Nous regrettons donc que cette exploration n'ait jamais *été pratiquée*.

f) HISTOLOGIE.

FOIE :

40 malades sur 93 ont eu une ou plusieurs biopsies hépatiques, soit par ponction à l'aiguille, soit chirurgicalement.

Le nombre total de biopsies s'élève à 45.

ÉTUDE DU PARENCHYME HÉPATIQUE :

Dans la majorité des cas, les auteurs insistent sur l'intégrité de la structure de l'hépatocyte et de sa morphologie. Ainsi la cellule parenchymateuse est intacte.

Cependant il existe quelquefois de petits signes toujours très discrets et peu étendus.

1° *de dégénérescence cellulaire* soit sous forme de :

— vacuolisation légère : 6 fois.

— ballonnements cellulaires : 9 fois Lindsan (72).

— beaucoup plus rarement et par îlots, deux auteurs ont observé des foyers de *nécrose cellulaire*.

2° de *régénération* quelquefois augmentation des granulations cytoplasmiques fines (72) beaucoup plus souvent sous forme de cellules hépatiques binuclées 15 fois sur 40 cas beaucoup plus rarement de cellules multinuclées.

ÉTUDE DE LA RÉACTION MÉSENCHYMATEUSE : elle comporte deux processus :

A) *Réaction cellulaire* :

B) *Fibrosclérose* :

A) *Réaction cellulaire* :

Celle-ci comportera l'étude de 2 éléments :

1° les cellules de Kupffer,

2° les cellules inflammatoires.

a) *Réaction Kupfférienne* :

Elle a été signalée 5 fois en tout sous forme de grains de pigments biliaires agglomérés et gonflant la cellule.

b) La réaction cellulaire inflammatoire est signalée dans 29 cas sur 35, soit dans 82 % des cas, il est donc inutile d'insister sur son extrême fréquence.

Cette réaction inflammatoire affectait :

— 14 fois les espaces portes, dont 7 fois les espaces portes et les travées.

— 5 fois la zone périportale.

— 5 fois les travées ou par îlots.

— 1 fois la veine centrale sus-hépatique efférente.

— Souvent cette infiltration était bigarrée et comportait aussi bien des P.N. que des P.E. des lympho. et des mononucléaires.

— On a noté quelquefois une prédominance de Poly. éosinophiles et plus fréquemment de lymphocytes.

B *Fibrosclérose* :

— Ici encore la majorité des auteurs affirment et confirment la *conservation de l'architecture* hépatique.

— La fibrosclérose, lorsqu'elle existe, est discrète et non évolutive.

— C'est une fibrose portale légère retrouvée 4 fois.

Une fois elle consistait en une dissociation des travées hépatiques.

— Elle peut être enfin centro-lobulaire : 1 fois.

— Dans deux cas KELSEY - MAYER - BENNETT (103) ont noté un aspect de début de cirrhose.

ÉTUDE DE L'ICTÈRE TISSULAIRE :

Deux aspects :

— en grains intra-cellulaires,

— en Thrombi biliaires capillulaires.

Grains intra-cellulaires :

Ceux-ci ont été rapportés dans 21 cas sur 40, soit dans 52 % :

— leur répartition dans la zone moyenne ou péricentrale du lobule est un caractère qui a été retrouvé dans un grand nombre de cas.

— rarement dans les cellules Kupffer.

Thrombi-biliaires :

— signalés dans 37 cas sur 39, ces thrombi-biliaires le plus souvent formaient de gros bouchons dilatant les capillicules intra trabéculaires particulièrement dans la région péricentrale de la travée hépatique.

— quelquefois l'ictère tissulaire était modéré. Deux fois il était absent.

Notons enfin que les thrombi-biliaires occupaient la région périportale dans deux cas seulement.

Deux caractères négatifs sont d'une grande importance diagnostique dans tous les cas de la littérature :

1° *l'absence d'apoplexie biliaire :*

2° *le caractère normal des canaux biliaires des espaces portes quant à leur taille et à leur contenu.*

Enfin, les sinusoides ne sont en général pas modifiés, quelquefois leur lumière se trouve rétrécie par le ballonnement des cellules nobles hépatiques.

L'Histologie des adénopathies hilaires découvertes après laparotomie :

— montre une hyperplasie des cellules inflammatoires avec prédominance de polynucléaires *éosinophiles* sans aucun caractère de malignité.

Ainsi :

Au terme de cette analyse nous voyons se dessiner un complexe anatomobiologique particulier à ces ictères de la chlorpromazine. Il est fait :

1° d'une biologie mécanique pure pratiquement dans tous les cas ;

2° d'un aspect histologique d'hépatite ictérigène, avec :

— l'infiltration inflammatoire le plus souvent portale,

— la conservation de la cellule parenchymateuse et de la structure hépatique,

— l'ictère tissulaire en grains fins intra-cellulaires et surtout sous forme de bouchons biliaires intralobulaires et péricentraux, obstruant les capillicules intercellulaires.

Enfin des canaux biliaires interlobulaires normaux non dilatés, vides de pigments biliaires.

Il n'y a pas d'image d'apoplexie biliaire.

Ceci correspond parfaitement à la cholangiolyse thrombosante de CAROLI, ou encore à l'hépatite cholangitique de WATSON et HOFFBAUER (114).

g) CONDUITE THERAPEUTIQUE.

L'intérêt est d'arriver à un diagnostic non opératoire exact (49) et d'entreprendre un traitement médical car la chirurgie est superflue.

Nous n'insisterons pas sur :

— l'arrêt de la chlorpromazine,

— le repos complet au lit,

— le régime riche en glucides et en protides,

— en cas de fièvre les antibiotiques.

L'A.C.T.H. et la cortisone préconisées par certains auteurs nous semblent d'un grand intérêt.

Cependant il est regrettable que ces hormones aient été si peu utilisées et que dans les quelques tentatives thérapeutiques elles aient abouti à un échec entre les mains de Van OMMEN (111) et HODGES et LAZERTE (44), or ceci est dû au fait que ces auteurs n'ont pas poursuivi le traitement suffisamment longtemps et à des doses convenables.

En effet, GAMBESCIA (34 et 35) préconise avec succès l'ACTH qu'il conseille de maintenir pendant au moins 30 jours.

Nous avons administré avec succès du Cortancyl dans nos cas rapportés n^{os} 1 et 2.

Dans le cas n^o 1 :

le cortancyl fut administré pendant 15 jours à 30 mg.
 puis pendant 14 jours à 20 mg.
 puis pendant 3 jours à 15 mg.

Notre 2^e malade a reçu pendant 7 jours 30 mg. de cortancyl et avait ainsi déjàuni.

CHAPITRE V

V. — PHYSIOPATHOGENE DES ICTERES A LA CHLORPROMAZINE

Dans cette étude, nous distinguerons deux groupes de malades :

A) Ceux qui présentent des antécédents hépato-biliaires antérieurs à l'ictère.

B) Ceux qui sont indemnes de toute tare hépatique décelable.

a) MALADES AVEC ANTECEDENTS HEPATO-BILIAIRES.

Certains auteurs pensent que les lésions hépatiques antérieures prédisposent à l'ictère.

Aussi la prudence se reflète-t-elle dans la majorité des articles quoique beaucoup d'auteurs n'aient constaté aucune aggravation dans aucun cas. Ainsi écrit WINKELMANN (118) toute atteinte hépatique préalable est susceptible de précipiter les complications. KELSEY, MOYER, WILSON de leur côté (52) sont surpris de trouver que 11 de leurs cas sur 20 avaient une maladie hépatique antérieure connue ou bien pouvant retentir sur la fonction hépatique ; ainsi poursuivent les auteurs :

3 malades étaient porteurs d'une maladie cardiaque avec congestion passive.

3 autres étaient des alcooliques « périodiques ».

1 malade avait une cirrhose connue.

2 femmes en état de gestation.

1 malade était cholecystectomisé 1 1/2 an auparavant.

1 enfin avait attrapé une monocléose infectieuse,

ce qui les conduit à croire que les lésions hépatiques préexistantes pouvaient prédisposer à l'éclosion d'un ictère à la chlorpromazine.

Enfin Isaac Mac ARTHUR et TAYLOR (48) ont vu apparaître un ictère à la chlorpromazine chez un malade ayant une maladie hépatique connue : c'était une insuffisance cardiaque congestive avec foie cardiaque.

DISCUSSION DE CETTE AFFIRMATION :

1° Nous avons relevé, pour notre part, dans les 93 ictères le nombre de malades ayant des antécédents hépato-biliaires ou d'éthylisme connus nous avons trouvé :

2 cirrhoses,

2 éthyismes,

5 cholecystectomies,

2 lithiasés,

ainsi 11 fois sur 93 seulement il existait des antécédents hépato-biliaires certains.

2° Beaucoup d'auteurs rapportent des observations de malades aux antécédents hépatiques chargés soumis à un traitement prolongé par la chlorpromazine sans aucune aggravation de leur état, sans ictère sans aucune modification biologique.

Ainsi KINROSS-WRIGHT (54) dans une série de 33 malades sous traitement, fait pratiquer des diagrammes hépatiques tous les 4 jours pendant

au moins 2 mois. Bien que plusieurs malades aient une histoire hépatique connue et des épreuves biologiques perturbées avant le traitement par la chlorpromazine, il n'a constaté aucune modification.

De son côté, MITCHELL (82) (dans Am. Jl. Méd. Sc. 1955, 229, 363) a employé la chlorpromazine chez 153 malades alcooliques dont 27 *cirrroses de Laënnec* sans observer aucun cas d'ictère. Cette expérimentation se passe de tout commentaire.

— d'ailleurs beaucoup d'auteurs administrent la chlorpromazine dans les accidents aigus ou subaigus de l'éthylisme et en France dans les hôpitaux psychiatriques où les éthyliques constituent un fort pourcentage, la chlorpromazine est utilisée sans aucune discrimination, sans incidents.

Ceci démontre bien que les tares hépatiques ne constituent pas le facteur dominant des ictères imputés à la chlorpromazine.

b) MALADES INDEMNES DE TOUTE TARE HEPATO-BILIAIRE.

Cinq pathogénies seront invoquées successivement :

1° la pathogénie toxique,

2° les facteurs étiologiques biliaires :

soit par changement de la viscosité biliaire,

soit par hypertonie du sphincter d'oddi (Menguy Bollman).

3° la pathogénie allergique,

4° l'Hépatite en coïncidence,

5° l'inoculation et le problème de l'hépatite de la seringue.

1° PATHOGÉNIE TOXIQUE :

a) l'étiologie toxique des ictères cholestatiques remonte en Amérique aux travaux de HANGER et GUTMAN (39). En effet, depuis leur publication princeps, tous les auteurs anglo-saxons recherchent de parti pris l'étiologie médicamenteuse chimique cause de ces ictères.

Ainsi WEISS, FISCHBACH et SCHLESS (116) dans son 2^e cas, apprend que son malade recevait de la chlorpromazine après avoir constaté l'allure mécanique de la biologie de l'ictère.

De même HODGES et LAZERTE (44) apprend l'administration de la chlorpromazine fortuitement lorsque après la *laparotomie* pour « ictère obstructif », il décide de prescrire cette drogue pour enrayer des phénomènes nauséeux. cf. observation complète page 50. Or actuellement la chlorpromazine est un médicament extrêmement répandu. On peut donc très vite le retrouver dans l'anamnèse des malades surtout en neuropsychiatrie.

b) de plus, l'agranulocytose sanguine constatée et rapportée par certains auteurs, cf. p. 50 vient appuyer cette pathogénie toxique.

Enfin, PELNER et WALDMAN (89) se demandent pourquoi la chlorpromazine lèse la cellule hépatique ? Pour eux le 4560 RP n'est pas hépatotoxique. Mais sa formule comporte deux radicaux méthyl. branchés sur un atome d'azote qui peuvent être ainsi antagonistes de la choline : celle-ci en a 3 radicaux, branchés sur l'azote. Ainsi chez les personnes bien nourries, la choline en excès neutraliserait les groupements méthyl de la chlorpromazine. Mais chez un malade mal nourri la chlorpromazine pourrait provoquer l'apparition d'ictère.

Discussion de la théorie toxique :

1) Beaucoup d'auteurs ont :

— ou bien repris la chlorpromazine après guérison de l'ictère ;
— ou bien poursuivi son administration malgré la jaunisse et ceci sans aucun incident, sans incidence sur l'évolution de l'ictère.

2) Il n'y a aucune relation entre la dose et la survenue de l'ictère.

3) Il n'y a pas eu d'atteinte hépatique chez des personnes qui ont tenté de se suicider en absorbant de grosses doses de chlorpromazine — Colloque intern. sur la chlorpromazine, p. 484, oct. 1955.

4) D'ailleurs, son administration aux cirrhotiques (82) n'est suivie d'aucun incident.

5) L'apparition de l'ictère peut survenir entre 10 et 30 jours après l'arrêt du traitement comme nous l'avons retrouvé dans 4 publications (23, 27, 84, 103).

6) *Mais ce sont surtout les travaux expérimentaux et les recherches entreprises au cours des traitements par la chlorpromazine qui bousculent cette théorie toxique.*

En effet :

ISAACS, Mac ARTHUR et TAYLOR (47) furent dans l'impossibilité de provoquer chez l'animal des lésions malgré la dose élevée et la durée d'emploi.

De plus, il leur fut impossible de démontrer ou de constater une diminution de consommation de l'oxygène d'un morceau de foie.

DUBOST et PASCAL (24) dans une étude sur les protéines sériques ont montré qu'il n'y a pratiquement pas de modifications de celles-ci.

STACEY, AZIMA, etc. (100) ont cependant suivi 70 malades en pratiquant chez eux ou toutes les semaines ou trois fois par semaine un taux de phosphatases alcalines sanguines : ils ont constaté 7 fois une augmentation du taux entre le 9^e et le 19^e jour du traitement oral par la chlorpromazine. Parmi ces 7 cas, ils virent s'installer 2 ictères. Aussi conseillent-ils de suivre tout traitement de longue haleine par une surveillance du taux des phosphatases alcalines seulement au cours du 1^{er} mois.

COHEN et ARCHER (13) et COHEN, ARCHER, NASH (14) rapportent dans deux publications leurs deux séries d'expérimentations sur les fonctions hépato-cellulaires chez 94 malades traités par la chlorpromazine.

— Dans le 1^{er} article (13) :

— Chez 14 malades ils pratiquèrent 2 fois par semaine un dosage du thymol opacification, de la céphaline cholestérol et de la bilirubine directe ; une épreuve de la B.S.P. au début et une fois au moins à la fin ; trois fois par semaine, ils ont recherché l'urobilinogène dans les urines.

— Chez 70 autres malades, ils pratiquèrent un contrôle avant tout traitement par la chlorpromazine de la céphaline cholest., de la bilirubine et des protides totaux, puis, toutes les semaines, au cours du traitement, le contrôle de ces mêmes tests, en cas d'anomalies, ils pratiquaient en plus une épreuve de la B.S.P. et un test de MacLagan.

- Dans le 2^e article (14), sur une série de 14 malades :
- Chez 11 malades, ils ont contrôlé avant tout traitement le test de MacLagan, de Hanger, de la B.S.P. et l'urobilinogène urinaire.
- Puis ils ont suivi régulièrement les 14 malades par ces mêmes examens pendant 2 à 6 semaines au cours d'un traitement par la chlorpromazine à la dose de 75 à 200 mg par jour.

Et ils ont conclu :

- qu'il n'y avait pas d'action toxique de la chlorpromazine,
- qu'en général tous les tests pratiqués ne subirent aucune modification,
- qu'il s'agit peut-être de phénomènes d'idiosyncrasie.

De son côté, GAMBESCIA, IMBRIGLIA (35) va suivre par une exploration biologique détaillée comprenant la cholémie, les tests de MacLagan, de HANGER, la BSP à la 45^e minute, le cholestérol, les phosphatases alcalines, la protidémie, la cholurie ainsi que la numération et formule sanguine. 270 malades mentaux pendant 18 mois au cours d'un traitement oral par la chlorpromazine.

Il aboutit aux conclusions suivantes :

— 13 malades, soit 5,5 % montrent des tests anormaux dont 1 ictère, mais chez 4 d'entre eux aucun test préalable au traitement ne fut pratiqué ; chez eux il n'y eut aucune aggravation des tests, l'un d'eux a vu ses tests hépatiques s'améliorer.

— Ainsi dit GAMBESCIA *statistiquement* le taux de 5,5 % est dans les limites normales de ce qu'on constate dans une population adulte en général.

c) EXPERIMENTATION PERSONNELLE.

Afin de déterminer si la Chlorpromazine possède un effet toxique sur la cellule hépatique ou bien si chez des malades éthyliques on pouvait faire apparaître des perturbations dans le fonctionnement de cette glande, nous avons entrepris d'explorer le foie grâce :

1° au test d'épuration de la Bromesulfonephtaléine que nous considérons comme l'épreuve la plus sensible permettant de détecter toute atteinte hépatique ;

2° à la *cholémie* dont les perturbations nous permettraient de saisir l'apparition possible d'ictères au tout début.

CHOIX DES MALADES :

Nous avons pu réaliser cette expérimentation dans les :

- service du Pr BARUK à Saint-Maurice,
 - service du Dr MONTASSUT à Villejuif,
- qu'ils veuillent bien accepter notre gratitude pour l'accueil qu'ils nous ont réservé et le choix des malades.

— 21 malades en tout seront étudiés :

8 dans le service du Pr BARUK :

- ce sont des malades mentaux chroniques, tous internés à Saint-

Maurice depuis de très nombreuses années. Ils n'ont jamais reçu de traitement par la chlorpromazine.

— l'un d'eux était diabétique.

13 dans le service du Dr MONTASSUT dont :

3 y sont internés depuis de nombreuses années.

10 furent récemment admis.

Parmi ces 13 malades, 6 présentaient des antécédents d'éthylisme certain :

1 avait reçu de la chlorpromazine au moins 6 mois auparavant pendant 10 jours à raison de 75 mg. par jour.

— Il n'y a pas eu d'autres antécédents pathologiques chez eux.

MÉTHODE D'ÉTUDE :

— Un examen somatique au départ chez tous ces malades mentaux ne nous a révélé aucune anomalie ; en particulier, nous n'avons trouvé ni éruptions cutanées ni hépatomégalies.

— Les épreuves de BSP furent conduites selon la méthode de NYS-CAROLI (12) aussi les résultats que nous rapportons dans notre tableau synoptique seront-ils exprimés en milligrammes de BSP pour mille dans le sang.

Nous avons choisi comme temps de prélèvements après l'injection intraveineuse de BSP la 15^e, la 30^e et la 45^e minute.

— Le dosage de la cholémie fut pratiqué selon la technique de MALLOY et EVELYN (79).

Sur les 21 malades 18 seulement sont valables.

Ainsi nous avons pratiqué :

— 14 fois 3 épreuves de BSP et 3 bilinubirémies par malade.

— 2 fois 2 épreuves de BSP et 2 bilinubirémies par malade.

— 2 fois 4 épreuves de BSP et 4 bilinubirémies par malade.

Chez tous ces malades une première BSP et bilinubirémie couplées le même jour furent pratiquées avant tout traitement par la chlorpromazine.

Ces mêmes examens furent répétés une deuxième fois du 14^e au 18^e jour après le début du traitement.

Une 3^e fois du 27^e au 31^e jour, et chez deux malades une 4^e fois respectivement le 46^e et le 51^e jour du traitement.

DOSES DE CHLORPROMAZINE :

Deux doses différentes furent utilisées en général :

— la 1^{re} en moyenne 100 mg. par jour en gouttes chez 7 malades.

— la 2^e en moyenne 400 mg. par jour en gouttes chez 11 malades.

AUTRES THÉRAPEUTIQUES SIMULTANÉES :

8 malades sur 18 recevaient outre la chlorpromazine des injections intramusculaires :

— 6 fois d'extraits hépatiques et de vitamine B₁₂,

— 1 fois de Vitamine C,

— 1 fois de somatomone.

AGE ans	NOM	N° BSP	CHLORPROMAZINE				B. S. P.			Cholémie mg ‰	Erup- tion cuta- née
			Dose mg	Voie	Durée en mois	Autres traite- ments	15 m. mg ‰	30 m. mg ‰	45 m. mg ‰		
H.	BAB... Fernand	1 ^{re} 2 ^e 3 ^e	100	orale	2,5 +	0	18 12,5 20	3 1 3,5	2 1,5 2,5	12,5 16,0 9,5	0
H.	LAB... Robert	1 ^{re} 2 ^e 3 ^e	150	orale	2,5 +	0	5 6 7	1 2 1,5	2 3 0	5,0 5,0 0	0
H.	SART... Vincent	1 ^{re} 2 ^e 3 ^e	80	orale	2,5 +	+	5,5 10 9	2 3,5 2,5	2 1,5 1,5	6,5 9,5 11,0	0
H.	EMON... Charles	1 ^{re} 2 ^e 3 ^e	100	orale	2,5 +	0	9 13 12	1,5 2,5 2	1 1 1,5	14,5 0 11,0	0
H.	BRIA... André	1 ^{re} 2 ^e 3 ^e	150	orale	2,5 +	0	20 — 10	7 — 2,5	5 — 1,5	0 — 0	+
H.	DUMO... Paul	1 ^{re} 2 ^e 3 ^e	150	orale	2 +	0	20 16 22,5	5 6 6	3 — 4,5	11,0 8,0 12,5	0
H.	ECK... Robert	1 ^{re} 2 ^e 3 ^e	400	orale	3	0	15 11 5	4 5 2	3,5 3 0	5,0 14,5 22,0	0
H.	MER... André	1 ^{re} 2 ^e 3 ^e	400	I.M. et orale	3	0	16 18 9	4 5 2	2,5 1 0	6,5 11,0 8,0	0
H.	MAC... Joseph	1 ^{re}	400	orale	2,5 +	+	17	5	4	11,0	—

H. 44	TABT... Hareski	3°	400	orale	2,5 +	0	7	2,5	1	5,0
		1 ^{re}					23	3,5	1	8
		2°					12	2,5	4	12,5
		3°					8,5	3,5	1	9,5
H. 57	ALLE... Pierre	1 ^{re}	400	orale	2,5 +	+	10	8	2,5	0
		2°					16	5	4	11,0
		3°					22	4,5	2	5,0
H. 35	DACQ... Jean	1 ^{re}	400	orale	2,2	+	10	3	1	5,0
		2°					12	3	2,5	11,0
		3°					12,5	4	1	6,5
H. 36	GRUY... Victor	1 ^{re}	400	orale	2	+	16	3	1	—
		2°					12,5	1	0	6,5
		3°					13,5	2,5	—	11,0
H. 43	SIRAN... Albert	1 ^{re}	400	orale	1,5	+	22,5	6	3	14,5
		2°					6	3	2	6,5
		3°					9	2,5	1	5,0
H. 45	GHER... Mohamed	1 ^{re}	400	orale	1	+	13	5	3	12,5
		2°					13	2	1	6,5

Voici 2 malades chez qui la B.S.P. anormale s'est perturbée isolément

H.	NEVE... Raymond	1 ^{re}	100	orale	2,5	0	20	6,5	5	12,5	0
		2°					22,5	6	4	11,0	
		3°					23	18	19	11,0	
		4°					25	—	9	11,0	
H. 41	PASD... Louis	1 ^{re}	400	orale	2,5	0	37,5	11	9	9,5	0
		2°					39	19	19	9,5	
		3°					30,5	—	18	5,0	
		4°					36		13	23,0	

RÉSULTATS :

— 11 fois sur 18, cette épreuve normale au départ n'a subi aucune modification.

— 5 fois sur 18, nous avons constaté une amélioration et une normalisation de cette épreuve, même en tenant compte des erreurs inhérentes aux diverses manipulations durant le dosage.

Peut-on en déduire que la chlorpromazine améliore le fonctionnement hépatique ? Nous ne le pensons pas, car toutes les fois il s'agissait tantôt de malades agités, que la chlorpromazine ramenait au calme, tantôt de malades récemment admis à l'hôpital et dont l'état physique laissait beaucoup à désirer.

Ainsi, que ce soit un dénutri, un agité, un persécuté ou un schizophrène, ils trouvaient tous en salle une atmosphère de relative sécurité, sinon une ambiance différente et surtout grâce à la chlorpromazine et au calme, nous voyions revenir leur appétit et disparaître leur méfiance. C'est donc, pensons-nous cette grosse amélioration de l'état général qui s'est répercutée sur leur méabolisme et qui a normalisé l'épreuve de la B.S.P.

— Enfin, 2 malades sur 18 étaient différents des premiers. Nous avons constaté chez eux, avant même de les traiter par la chlorpromazine une épreuve d'épuration de la B.S.P. pathologique. Une fois le traitement commencé, nous avons pratiqué, à intervalles réguliers, tous les 14 à 18 jours, de nouvelles B.S.P. Or, dans les deux cas, le taux de rétention de la B.S.P. à la 15^e, 30^e, 45^e minute a notablement augmenté entre le 14^e et le 30^e jour chez l'un des deux, le 28^e et le 40^e jour chez l'autre.

Puis, après cette période la rétention est revenue aux taux initiaux sans aucune manifestation clinique, sans ictère ni éruption cutanée, alors que la chlorpromazine avait été continuée sans interruption.

	Nombre	B.S.P. 15' mg ‰	30' mg ‰	45' mg ‰	Cholémie mg ‰
H. 41 ans Pas... Louis	1 ^{re}	20	6,5	5	12,5
	2 ^e	22,5	6	4	11
	3 ^e	23	18	19	11
	4 ^e	25	—	9	11
H. Nev. Raymond	1 ^{re}	37,5	11	9	9,5
	2 ^e	29	19	19	9,5
	3 ^e	30,5	—	13	5
	4 ^e	36	—	18	23

2° Epreuve de la cholémie :

Considérant les taux normaux de bilirubine sanguine comme étant inférieurs à 20 mg. $\frac{0}{100}$, nous n'avons constaté aucune anomalie pendant notre expérimentation.

3° *Autres incidents constatés :*

Deux autres malades sur 18 ont présenté entre le 14^e et le 18^e jour du traitement des éruptions cutanées. Il s'agissait d'éruption morbilliforme dans le 1^{er} cas, ortiée dans le second. Chez les deux elles étaient généralisées avec cependant une prédominance au thorax et au bras, très prurigineuses.

Ces éruptions ont cédé lentement dès que nous avons diminué la dose de chlorpromazine, sans toutefois l'arrêter. Chez eux, nous n'avons constaté aucune modification ni de l'épreuve de la B.S.P., ni de la cholémie, ni de la numération et formule sanguine.

En conclusion, chez 18 malades mis à la chlorpromazine, nous avons pratiqué un dosage de la B.S.P. sanguine à la 15^e, 30^e et 45^e minute et de la cholémie avant le traitement, 15 et 30 jours après.

— 16 fois la B.S.P. est restée normale (et même nous avons constaté une amélioration chez 5 malades),

— 2 fois la rétention de la B.S.P. pathologique au départ s'est accrue,

— la cholémie n'a subi aucune modification notable,

— enfin, chez deux malades, nous avons vu apparaître vers le 15^e jour une éruption cutanée, qui a rétrocedé dès que nous avons diminué la dose de chlorpromazine.

Depuis trois mois au moins, ces malades reçoivent quotidiennement de la chlorpromazine ; chez eux, nous n'avons noté aucun ictère, ni aucun autre incident.

Ainsi, nous sommes parfaitement en accord avec tous les auteurs qui ont, de leur côté, entrepris, des expérimentations analogues et que nous avons cités plus haut.

La chlorpromazine n'a aucune action toxique sur le parenchyme hépatique, même chez des malades éthyliques.

2° FACTEURS ÉTIOLOGIQUES BILIAIRES :

a) *Changement de viscosité de la bile.*

Notre maître, le Dr CAROLI, pour tenter d'expliquer la pathogénie de ces ictères, a émis l'hypothèse d'une modification de la composition de la bile et pensait que sous l'influence de la drogue une variation de l'albumino-cholie pouvait entraîner la coagulation de la bile dans les cholangoles.

C'est pourquoi nous avons demandé à M. FOURNIER des Laboratoires Rhône-Poulenc de bien vouloir entreprendre une étude expérimentale dans ce sens. Voici la note qu'il nous a transmise.

L'animal choisi de préférence par l'expérimentateur fut le *lapin* en raison de l'abondance relative de sa sécrétion biliaire et aussi parce que en dehors des techniques électrophorétiques toujours délicates de dosage, il n'y a pas d'autres micro-méthodes applicables en série au dosage des protéines de la bile du rat.

Des lapins d'un poids moyen de 2 kg. environ recevant un régime alimentaire standard, sont divisés en trois lots de 8 animaux. Pendant 3 semaines, on administre par voie orale chaque jour aux animaux :

au 1^{er} lot : 1 mg/kg d'eau,

à ceux du 2^e lot : 1 mg/kg d'une solution aqueuse de 4560 RP à 12,5 g/l (soit une dose quotidienne de 12,5 mg/kg p.o. de 4560 RP.

au 3^e lot : une dose double de 4560 RP (25 mg/kg p.o.).

A la fin de cette période les animaux sont anesthésiés à l'uréthane et après cathétérisme des voies biliaires, on recueille pendant 4 heures la bile hépatique sur laquelle on effectue les dosages suivants :

— dosage des protéines totales suivant la technique de POLONOWSKY et BOURILLON (Bull. 500. Chim. Biol. 1952, 34, 103).

— dosage de la mucine, suivant la méthode de RAUE (Klin. wscht, 1923, 16, 141) à laquelle l'auteur a apporté les modifications proposées par HARTMAN et ROHL (Klin. wscht., 1950, 28, 500). L'auteur a considéré que la valeur de l'albuminocholie était représentée par la différence entre les teneurs en protéines totales et celles de la mucine : en réalité cette valeur représente la somme albumine + globuline de la bile.

Les résultats sont consignés dans le tableau (page suivante), dans lequel la teneur en protéines biliaires est exprimée en g/litre de bile.

L'expérience montre que dans les conditions d'essais les lapins qui ont reçu de la chlorpromazine pendant 3 semaines accusent une augmentation pondérale inférieure à celle que l'on observe chez les témoins peut-être à cause d'une modification de leur appétit.

En aucun cas les protéines biliaires totales ou du groupe de la mucine, ne présentent, vis-à-vis de celles des témoins de différence statistiquement significative. Le 4560 RP n'a donc exercé aucune modification décelable par ces méthodes de dosage, de la protéinocholie chez le lapin recevant des doses de 4560 RP en général supérieures à celles qui sont administrées en thérapeutique humaine.

Traitement	nomb. d'ani- maux	Poids moyen (kg)		Protéines totales g litre	Mucines g litre	Album. g/litre
		initial	final			
Témoins (eau distillée) 1 ml/kg/24 h.p.o.	8	2,04	2,6	1,89+0,51	1,67+0,36	0,22
4 560 RP: 12,5 mg/ kg par 24 h.p.o.	8	2,1	2,3	1,88+0,36	1,57+0,37	0,31
4 560 RP: 25 mg/ kg par 24 h.p.o.	8	2,2	2,4	1,98+0,60	1,70+0,56	0,28

En conclusion. — Administrée au lapin pendant 3 semaines aux doses quotidiennes de 12,5 mg./kg. de poids la chlorpromazine ne provoque aucune variation significative de la protéinocholie.

Ainsi le changement de viscosité invoqué par plusieurs auteurs et en particulier par (38 - 44 - 119) et la précipitation sous forme de thrombi-biliaires qui obstruent les capillicules intralobulaires est une hypothèse que nous ne pouvons retenir.

b) Hypertonie du sphincter d'Oddi :

Une étude expérimentale, pratiquée sur des chiens fut ainsi entreprise par MENGUY, BOLLMAN, GRINDLAY, CAIN (81).

Expérience :

— Installation chez 6 chiens :

1° d'un tube en polyvinyl n° 20 dans le cholédoque,

2° d'un tube en polyvinyl n° 16 dans le duodénum.

— 3 des chiens subissent une cholécystectomie,

— c'est après 2 semaines que l'expérimentation débutera par l'administration I.V. de 10 mg./kg. de chlorpromazine à chacun des 6 chiens.

Résultats :

a) chez les 3 chiens non cholécystectomisés : la pression cholédocienne demeure inchangée,

— chez les 3 chiens cholécystectomisés les expérimentateurs notent une élévation permanente et définitive surtout nette chez 2 animaux, autour de 300 mm d'eau pendant 3 à 5 heures, de plus, chez ces deux chiens, 8 heures plus tard on nota une hyperbilirubinémie par changement de couleur du plasma.

b) pour démontrer que le spasme du sphincter d'Oddi est cause de l'hyperpression.

Chez 3 animaux intacts les auteurs perfusent du sérum physiologique à 37° et enregistrent une hypertension à 250 mm d'eau supérieure à celle du duodénum, apparue 30 à 60 minutes après l'injection de chlorpromazine et qui va durer de 1 à 3 heures, elle était manifeste chez 2 chiens, modérée chez le 3°.

c) Dans le duodénum les auteurs notent simultanément un changement diphasique de la motilité :

1^{re} phase durant 30 à 60' : augmentation du tonus,

2^e phase durant 1 h. à 3 h. et plus : diminution ou abolition de la motilité.

En conclusion :

La chlorpromazine de même que la morphine augmente la résistance du sphincter d'Oddi et possède un effet dépresseur sur la motilité duodénale.

Cette action est manifeste chez les chiens cholécystectomisés, car la vésicule biliaire joue un rôle régulateur de la pression dans l'arbre biliaire.

Mais les auteurs poursuivent « les ictères surviennent chez des malades n'ayant pas subi de cholécystectomies », c'est pourquoi ils émettent une hypothèse supplémentaire que pendant le jeûne, la vésicule étant pleine, elle perd son rôle régulateur de la pression dans l'arbre biliaire ; or les malades mentaux devaient être dans un état de dénutrition tel que leur vésicule demeurait pleine en permanence.

D'ailleurs l'expérimentation sur des animaux à jeun montre que l'hyperpression du sphincter d'Oddi sous chlorpromazine et morphine est nettement majorée.

Chez l'homme, CÉLICE et PORCHER (92) par une étude radiographique ont mis en évidence une augmentation de l'ombre vésiculaire et une stase biliaire consécutives à l'administration de chlorpromazine ; ils pensent que cette stase pourrait engendrer l'ictère.

Critique :

— Tout d'abord sur les 93 ictères nous n'avons que 5 cholécystectomisés.

— Il est tout à fait improbable que les malades ayant présenté des ictères à la chlorpromazine fussent dans un état de dénutrition tel que la vésicule biliaire demeurât bloquée, regorgeant de bile.

— Enfin, FOGLIATTI, CIOCATTO, etc. (30) montrent que chez des chiens sous *anesthésie générale* et en prenant la pression uniquement dans la vésicule après avoir écarté de leur expérimentation tout animal ayant une pression initiale très élevée et selon la méthode de SÉNÈQUE et ROUX.

Le Largactil à la dose de 2,5 mg/kg et par injection I.V. provoque après 15 minutes un *abaissement* de la pression de passage de 3 cm d'eau.

3° PATHOGÉNIE ALLERGIQUE :

C'est celle qui rallie la majorité des auteurs. Un faisceau de constatations vient, en effet, corroborer cette hypothèse :

a) la survenue de l'ictère entre la 2^e et la 3^e semaine après le début du traitement par la chlorpromazine ;

b) l'élévation du taux des polynucléaires éosinophiles si fréquemment retrouvée au cours de ces ictères et particulièrement au début de leur évolution revenant à des chiffres normaux par la suite ;

c) surtout, les manifestations allergiques compliquant les traitements par la chlorpromazine, soit rhinites allergiques, ou éruptions cutanées au cours des ictères que nous avons décrits et rapportés, soit accidents cutanés isolés sans ictère et sur lesquels nous avons insisté au début de ce travail.

Cependant, l'hypothèse de l'origine allergique de ces ictères n'emporte pas la conviction de tous les auteurs, car :

1° l'ictère guérit, même si l'on poursuit la chlorpromazine,

2° il ne récidive pas si l'on reprend cette drogue.

3° Les phénomènes allergiques et l'éosinophilie sanguine sont loin d'être constants.

Ainsi, Van OMMEN et BROWN (111) après avoir épuisé ces trois pathogénies ; déclarent-ils que « le mécanisme de l'ictère à la chlorpromazine est

entièrement du domaine de la spéculation Johnson J. DOENGES (49) aboutit à l'hypothèse que cette drogue active les virus latents dans le système biliaire intra-hépatique induisant ainsi à l'ictère. »

4° MAIS IL EST REGRETTABLE QUE L'ICTÈRE EN COINCIDENCE ET L'HÉPATITE DE LA SERINGUE N'AIENT PAS ÉTÉ PARFAITEMENT DISCUTÉS PAR CES MÊMES AUTEURS.

A. — *Ictères en coïncidence :*

a) Plusieurs d'entre eux ont déploré l'existence simultanée d'épidémies locales d'hépatites infectieuses. Ainsi AZIMA et OGLE (3) notent l'apparition de 5 ictères à la chlorpromazine chez 100 malades traités simultanément à une épidémie d'hépatites.

De son côté BOARDMAN (8) ne peut pas exclure de la pathogénie de ces ictères l'hépatite infectieuse et LOMAS, BOARDMAN et MARKOWE (77), tout en soutenant la pathogénie toxique de 11 ictères chez 800 malades traités, « déclarant que leur étude est assombrie par l'apparition d'hépatites infectieuses chez des malades *non traités* par la chlorpromazine et ajoutent qu'il n'existe aucun moyen chimique ou clinique de les différencier ». Enfin SAINZ (95) rapporte un cas d'ictère à la chlorpromazine survenu en même temps qu'une épidémie locale d'ictères catarrhaux s'était déclarée.

b) Dans d'autres publications, l'anamnèse des malades a confirmé la notion de contact. Ainsi, BERSOHN et WALLACE (6) dans son 4^e cas d'ictère signale que sa malade est entrée en contact, 3 semaines plus tôt, avec une malade ayant une jaunisse. De même TRETHOWAN et SCOTT (106) notent que l'un de leurs ictères fut en contact intime 6 à 8 semaines plus tôt avec une hépatite infectieuse.

Or, nous n'ignorons pas la fréquence, toujours croissante des hépatites infectieuses aux U.S.A. et surtout le caractère endémoépidémique de cette affection virale. Dans l'*American Journal of Public Health* (45, 6, 1955, p. 759-62), l'auteur déclare que « le nombre de cas rapportés double chaque année depuis 4 ans, ainsi en 1953 on a dénombré 33.000 cas et le double en 1954 aux U.S.A. ».

BETTAG (7) rapporte une épidémie d'hépatites infectieuses survenue à l'hôpital Psychiatrique d'Elgin dans l'Illinois et déclare que parmi 6.800 malades, il a observé 100 cas d'hépatites entre octobre 1953 et mars 1954, soit en l'espace de 5 mois.

— Un argument de valeur en faveur de l'hépatite par coïncidence est, pour le même produit, la proportion variable des hépatites ictérogènes suivant les pays.

— Nous regrettons qu'en France des statistiques précises d'Hygiène Nationale nous fassent défaut parce que l'hépatite ictérogène n'est pas une maladie à déclaration obligatoire, ce qui nous empêche de posséder un chiffre précis de morbidité.

— Cependant il est très vraisemblable, d'après lecture, que cette affection soit plus fréquente en Amérique qu'en France. Si la vérification de cette hypothèse par des chiffres précis s'avérait possible, elle expliquerait à elle seule la pathogénie de ces ictères.

— Or il en fut de même pour les ictères de la syphilis où de violentes discussions ont opposé les tenants de la théorie toxique, allergique, biologique, etc. Le fait le plus ancien qui a mis sur la voie de l'hypothèse virale en coïncidence aujourd'hui admise a été la *constatation statistique* de la coïncidence des acmé numériques des ictères chez les syphilitiques traités et des ictères infectieux dans le reste de la population.

En ce qui concerne les ictères à la chlorpromazine, quelques auteurs ont déjà rapporté des cas analogues et nous les avons cités ci-dessus.

B. — Hépatites de la seringue ou du sérum homologue :

— L'Hépatite ictérigène, on le sait est une maladie iatrogène par excellence, aussi peut-elle compliquer diverses thérapeutiques et mêmes de simples prises de sang.

Ainsi Pierre LEVY dans sa thèse soutenue à Paris en 1951 déclare que 8 à 12 % des malades hospitalisés traités font une hépatite aux U.S.A.

TURNER (109), en a constaté après injection de Pénicilline, de Bismuth, après anesthésie au Penthotal, après injections intraveineuses de calcium, de toniques.

SHEEHAN (99) en a signalé après simples prises de sang pour vitesses de sédimentation.

Enfin DEMOL (20) a rapporté dans sa publication une épidémie d'hépatites à virus survenues dans son service *seulement* chez ses *diabétiques traités* par l'insuline alors que les diabétiques ne recevant pas d'insuline n'ont pas présenté d'hépatites ictérigènes.

— Il est sans doute de même, sans que l'on puisse le préciser, pour un certain nombre d'ictères attribués à la chlorpromazine. Cette hypothèse d'ictère du sérum homologue est d'autant plus acceptable que son virus donne beaucoup plus souvent que celui de l'hépatite ictérigène infectieuse des hépatites précédées de prodromes allergiques, de formes traînantes, avec diagramme biologique de cholestase presque pure.

Néanmoins, une notion sur laquelle nous avons insisté après tous les auteurs semble s'opposer à innocenter la chlorpromazine et range les ictères observés au cours du traitement dans la catégorie des ictères toxiques, c'est le fait massif que la majorité, sinon la totalité des cas publiés, ont une formule anatomo-biologique d'ictère par cholestase intrahépatique, de cholangiolose thrombosante, ou de péricholangite obstructive suivant les différents auteurs. Ils sont à rapprocher des ictères du mépharsen selon la description désormais classique de HANGER et GUTMAN, et surtout de la méthyltestostérone. C'est là, pour la plupart des hépatologues, le seul argument de grande valeur pour incriminer l'action spécifique de la drogue sur le cholangiole. Or l'explication suivante n'est sans doute pas dénuée de valeur et nous y avons déjà insisté dans le cours de ce travail.

Dans les pays anglo-saxons, la leçon de HANGER et GUTMAN a été uniformément acceptée, elle aboutit à l'équation suivante : « *hépatite avec cholangiolose obstructive égale hépatite toxique*. Ainsi toutes les fois où une hépatite a revêtu cliniquement et surtout biologiquement l'allure d'une obstruction mécanique du cholédoque, quelquefois même après laparotomie exploratrice seulement, les auteurs ont pensé à rechercher la chlorpromazine et conçu l'idée de l'incriminer.

Les statistiques impressionnantes des diagrammes biologiques d'ictères mécaniques et l'histologie avec hépatocytes intacts et thrombi-biliaires nombreux, se trouve peut-être faussée par cette façon trop courante de procéder dans les pays anglo-saxons et c'est à cette optique un peu spéciale que serait peut-être due en partie, sinon le nombre des cas, tout au moins leur principale forme anatomo-biologique.

Conclusion :

— La toxicité, le changement de la viscosité biliaire, l'hypertonie oddienne, l'allergie ne sont pas des problèmes nouveaux, ils sont aussi fréquents, sinon aussi fréquemment discutés dans les hépatites banales.

— De plus, la fréquence des hépatites ictérogènes est beaucoup plus grande en Amérique qu'en France.

— Nous nous trouvons dans la même situation que dans la pathologie des ictères du traitement antisiphylitique où les hépatites virales en coïncidence et les ictères de la seringue ont été finalement rendu responsables de la quasi totalité des cas.

Et si la forme anatomo-biologique de cholestase intra-hépatique plus ou moins pure paraît dans le cas des ictères de la chlorpromazine, d'une fréquence impressionnante, c'est sans doute parce que dans les pays où la leçon de HANGER et GUTMAN a eu un grand écho, l'on a plus particulièrement l'habitude de rechercher par l'interrogatoire souvent après maintes hésitations et uniquement dans ces formes anatomo-biologiques, l'étiologie toxique de ces ictères.

Or, nous n'ignorons pas la facilité avec laquelle les médecins prescrivent actuellement la chlorpromazine qui depuis quelques années est couramment administrée en thérapeutique, rien d'étonnant à ce qu'on la retrouve toutes les fois qu'on procède à un interrogatoire dans ce sens.

CONCLUSIONS

1° Après avoir rappelé les propriétés essentielles de la chlorpromazine et ses diverses applications, nous avons esquissé rapidement les divers incidents et accidents qu'on lui attribue habituellement.

2° Nous avons rapporté 3 observations personnelles d'ictères survenus à la suite d'un traitement par la chlorpromazine. Ils sont semblables, à tous ceux publiés par les différents auteurs tant du point de vue clinique, que biologique et évolutif.

3° A propos de ces trois observations, nous avons entrepris une enquête personnelle auprès de 46 hôpitaux psychiatriques de France, où la chlorpromazine est couramment administrée, 18 d'entre eux nous ont fourni le nombre de malades traités ainsi que le nombre d'ictères rencontrés, ce qui nous a permis de calculer le pourcentage de ces ictères au cours du traitement par la chlorpromazine : il est de 0,18 %.

Parallèlement sur 124 articles de la littérature mondiale, nous avons pu en retenir 54 qui contenaient des données statistiques. Ce qui nous a permis, ici aussi, de calculer le pourcentage des ictères à la chlorpromazine dans les pays anglo-saxons : ce pourcentage est de 1,28 %.

Ainsi il existe une correspondance entre les ictères survenus dans les hôpitaux psychiatriques français et ceux des pays anglo-saxons tant du point de vue clinique, que biologique, l'évolution serait plus courte et plus bénigne en France. Mais la *fréquence* en est totalement différente dans les 2 pays puisque 7 fois plus grande en Amérique qu'en France.

4° Nous avons repris une étude générale de ces ictères en nous référant à 93 observations détaillées de la littérature dont nous avons rapporté les traits étiologiques cliniques, anatomo-biologiques et évolutifs dans un grand tableau synoptique.

Nous avons montré que la clinique n'est d'aucun secours car elle n'est nullement spécifique des ictères à la chlorpromazine, ni les signes pré-ictériques, ni ceux de la période d'état ne peuvent différencier cette jaunisse des hépatites ictériques banales.

Seule la biologie est différente car, en nous basant sur la statistique des cas publiés, ces ictères à la chlorpromazine seraient du type mécanique dans 86 % des cas, avec tests de floculation normaux, hypercholestérolémie et augmentation du taux des phosphatases alcalines.

De plus, dans 39 % des cas, nous avons trouvé une éosinophilie supérieure à 6 % dans le sang.

Ainsi cette évolution lente a conduit à pratiquer 20 laparotomies. Les voies biliaires étaient partout libres, sans lithias cholédocienne.

Tous ces ictères, sauf un seul, ont guéri, soit par le simple régime et le repos, soit par drainage du cholédoque, soit enfin par un traitement complémentaire au cortancyl ou à la cortisone.

L'histologie du foie est celle des hépatites ictériques avec une conservation de l'hépatocyte et de la structure hépatique, souvent une infiltration cellulaire inflammatoire portale et un ictère tissulaire et capillaire important, en bouchons bilieux, cependant que les canaux des espaces portes sont normaux.

5° Les hypothèses physiopathogéniques sont nombreuses, mais :

a) nous avons montré que les tares hépatiques antérieures au traitement ne constituent pas le facteur dominant de ces ictères à la chlorpromazine.

b) nous avons entrepris une étude expérimentale chez 18 malades mentaux tous internés dans les services du Pr BARUK et du Dr MONTASSUT. Chez eux, nous avons pratiqué avant traitement, 15 et 30 jours après le début du traitement, un dosage de la B.S.P. sanguine et de la *cholémie*. 16 fois, la B.S.P. est restée normale. 2 fois la rétention de la B.S.P. pathologique au départ s'est accrue. La *cholémie* n'a subi aucune modification notable. Enfin chez deux malades nous avons vu apparaître une *éruption cutanée* qui a rétrocedé dès que nous avons diminué la dose de chlorpromazine.

Ainsi nous avons pu en même temps que les divers auteurs étrangers, qui ont de leur côté entrepris des études expérimentales, *infirmer* la pathogénie toxique de ces ictères.

c) Le changement de la viscosité biliaire, hypothèse soulevée par notre Maître le Docteur CAROLI, n'a pas été vérifiée par une étude expérimentale entreprise par M. FOURNIER chez 16 lapins soumis au Largactil et 8 témoins. Ceci a montré qu'en aucun cas, les protéines biliaires totales ou du groupe de la mucine ne présentaient vis-à-vis des témoins de différence statistiquement significative, les animaux recevaient 12,5 mg/ g de chlorpromazine.

Nous avons montré que l'*hypertonie du sphincter d'Oddi* invoquée par MENGUY et BOLLMAN (81) ainsi que la stase constatée radiologiquement par CÉLICE et PORCHER (92) ne peuvent pas expliquer l'apparition de ces ictères.

d) Mais nous avons attaché une très grande importance aux *hépatites en coïncidence et aux ictères du sérum homologue*. Nous avons pu, en effet, citer des faits corroborant les deux hypothèses à savoir certains auteurs qui ont rapporté, soit des épidémies d'hépatites infectieuses contemporaines, soit des ictères au cours d'injections parentérales.

Ainsi les problèmes de la toxicité, du changement de viscosité biliaire, de l'hypertonie oddienne, de l'allergie ne sont pas nouveaux ; leur fréquence est égale dans les hépatites ictérigènes banales.

Nous nous trouvons dans la même situation que dans la pathologie des ictères du traitement antisyphilitique où les hépatites virales en coïncidence et les ictères de la seringue ont été finalement rendu responsables de la quasi totalité des cas.

Enfin cette forme anatomo-biologique de cholestase intra-hépatique des ictères à la chlorpromazine si fréquente est due sans doute au grand écho qu'a eu en Amérique la leçon de HANGER et GUTMAN qui aboutit à l'équation : hépatite avec cholangiolose obstructive égale hépatite toxique.

Travail du Service du Docteur JACQUES CAROLI,
Hôpital Saint-Antoine, Paris.

SUMMARY

After he has recalled the essential properties of Chlorpromazine, the author sums up the various incidents and accidents which are usually attributed to its use.

He reports 3 original cases of icterus due to chlorpromazine therapy. In connection with those observations an inquiry was made in 46 psychiatric hospitals, where chlorpromazine is routinely administered, 1 icterus in 0,18 % chlorpromazine treatments has been detected, whereas a higher rate has been found by reviewing the world literature, and 1,28 % in the U.S., or seven times as much as in France.

Next, a general survey has been made, dealing with the clinical events, biology, evolution and histology. It concerns a mechanical icterus, without any signs of hepato-cellular impairment, which is well established by the surgical, histological and evolutive findings.

The divers pathogenetic hypotheses are considered; the largely acknowledged theory of the biliary viscosity has not been corroborated by experimental studies in rabbits.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Autor weist zunächst auf die wesentlichsten Eigenschaften des Chlorpromazins und fasst dann kurz die verschiedenen Komplikationen leichten und schweren Grades zusammen, die diesem Medikament gewöhnlich zugeschrieben werden. Er führt drei persönliche Fälle von Ikterus an, die er im Verlauf der Behandlung mit Chlorpromazin beobachten konnte. Diese drei Fälle veranlassten ihn, eine Umfrage bei 46 psychiatrischen Spitälern einzuleiten, in denen Chlorpromazin regelmässig verabreicht wurde : es wurde ein Ikterus bei 0,18 % mit Chlorpromazin behandelten Fällen festgestellt, während die internationale Fachliteratur einen etwas höheren Prozentsatz von Ikterus-Komplikationen angibt : nämlich 1,28 %, d.h. ihre Frequenz ist 7 mal höher in den U.S.A. als in Frankreich.

Eine allgemeine, die Klinik, den Verlauf, die Biologie und die Histologie berücksichtigende Studie des Chlorpromazin-Ikterus, erwies den mechanischen Charakter dieses Ikterus, ohne Anzeichen einer Zelleberschädigung, Tatsache, die durch die laparoskopischen, histologischen und evolutiven Befunden bestätigt wird.

Die verschiedenen physio-pathogenischen Hypothesen werden analysiert. Die theorie der Gallendickflüssigkeit, die allgemein Anklang hat, fand experimentell beim Versuchstier (Kaninchen) keine Bestätigung.

RESUMEN

Despues de haber recordado las propiedades principales de la « chlorpromazine », el autor resume rapidamente los diferentes incidentes y accidentes que se le atribuye habitualmente. Trata de tres observaciones originales de ictericia sobrevenida al curso de un tratamiento por la « chlorpromazine ». A proposito de estas tres observaciones se ha hecho una investigacion en 46 hospitales de psiquiatria en los cuales la « chlorpromazine » se suministra regularmente: se encuentra una ictericia en 0,18 por ciento de los tratamientos, mientras la analisis de la literatura mundial indica un por ciento un poco mas elevado de accidentes de ictericia : 1,28 por ciento o sea 7 mas veces en los Estados-Unidos que en Francia.

Se hace despues un estudio general de estas ictericias de la « chlorpromazine », estudio clinico, biologico, y de evolucion histologica : se trata de una ictericia mecanica, sin ningun signo de lesion celular lo que afirma sin duda las constataciones operatorias, laparoscopia, la histologica y la evolucion.

Se analisan las varias hipotesis fisio-patogenicas : la de la viscosidad biliar, que encuentra el favor general, no esta confirmada por el estudio experimental sobre el conejo.

vU : le Doyen
Léon BINET.

, vU : le Président de la Thèse
René FAUVERT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris
Jean SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARBER et CORBETT. — *Canad. Med. Assoc. JI* 1953, 73, 6, p. 477/78.
2. AYD F. — *Southern Med.* 58 (2), 1955, p. 177/86.
3. AZIMA et OGLE. — *Canad. Med. Assoc. JI* 1954, 71, 2, p. 116/21.
4. BARSA et KLINE. — *A.M.A. Arch. Neurol. et Psych.* 1955, 74, 3, p. 280/86.
5. BARUK, LAUNAY, BERGES. — *Annales Médico-Psychol.*, 1955, I, n° 5, p. 705 772.
6. BERSOHN et WALLACE. — *South Africa, Med., JI* 1955, 59, n° 29, p. 677.
7. BETTAG. — *Public Health Reports* 1956, 71 (4), p. 345/50.
8. BOARDMAN. — *Brit. Med. JI* 1955, 4951, p. 1327.
9. BONAFEDE. — *A.M.A. Arch. Neur. et Psych.* 1955, 74, 2, p. 158/162.
10. BURKE, BLOOM et DAVIDSON. — *Virg. Med. Mth.* 1955, 82, 8, p. 339/41.
11. J. CAROLI, PARAF, etc. — *Diagnostic des icères par rétention*, Masson Ed. Paris 1956.
12. J. CAROLI et NYS. — *Sem. des Hôp. Ann. Rech. Méd.* Août 1956, n° 6.
13. COHEN et ARCHER. — *Jl. Amer. Méd. Assoc.* 1955, 159, 2, p. 99/101.
14. COHEN, ARCHER et NASH. — *American Soc. Pharm.* 1955, vol. 14, 1, p. 315.
15. Colloques intern. sur la chlorpromazine, oct. 55: *Encéphale* 1956 xlv 2.
16. CRONQVISR, RAYNER et WRETMARK. — *Nordisk Med.* 1955, 53, 18, p. 730/34.
17. DANIEL. — *Supplément revue Praticien*, 1955, 5, p. 157/158.
18. DELAY et DENIKER. — *Sud Méd. et Chirurg.* 1954 2386, p. 3289/96.
19. DEMOL. — *Acta Clinica Belg.* 10, n° 4, 1955, p. 275/95.
20. DENBER et BIRD. — *Amer. JI. Psych.* 1955, 112, 6, p. 4c5.
21. DENBER H.C.B. — *Jl. Am. Med. Assoc.* 1955, 158, 7, p. 586/87.
22. DEVORE, DAUGHERTY et SCHNEIDER. — *Gastroenterology* 1956, 31 (4), p. 391 98.
23. DOBBIE D.N. — *Brit. Med. JI* 1955, 4933, p. 266.
24. DUBOST et PASCAL. — *Commun. au 27^e congrès de Chimie Industrielle de Bruxelles*, 11/19 sept. 1954 - 1.
25. EAGLES J.B. — *Brit. Med. JI* 1955, 4905, p. 45/7.
26. EARLE. — *Brit. Med. JI* 1955, 4922, 1156.
27. ELKES J. et ELKES C. — *Brit. Med. JI* 1954, 4877, p. 560/561.
28. EPPINGER. — *Leberkrankheiten*, 1937, Julius Springer, Vienna.
29. FAHLAENDER H.J. — *Comm. Soc. Suisse Gastro-Entér.* 11-13/11/55 Bâle.
30. FOGLIATTO, CIOCATTO. — *Arch. Mal. app. digestif.* 1954, 43, (4), p. 478.
31. FORD et JAMESON. — *Diseases Nerv. Syst.* 1955 16 (6).
32. FRIEND et WELLS. — *Amer. Pract. et Digest. Treat.* 1955, 6 (5), p. 698/703.
33. GABLE J.J. — *South. Med. JI* 1955, 48, (8), p. 863/65.
34. GAMBESCIA IMBRIGLIA etc. — *Am. JI. Med.* 1955, 19, 48, p. 644.
35. GAMBESCIA IMBRIGLIA etc. — *Gastroenterology* 1956, 30, (5), p. 735/751.
36. GIRARD et COULOT. — *Presse Médicale* 1956, 64, 31, p. 733.
37. GOLD, ROSENBERG et CAMPBELL. — *Annates inter. Med.* 1955, 43, (4), p. 745/57.
38. HALL R.E. — *Am. JI obst. Gyn.* 71, (2), p. 285/90, 1956.
39. HANGER et GUTMAN. — *J.A.M.A.* 115 (4), 1940, p. 263/271.
40. HAG S.M. et SMYTH. — *Med. JI Malaya* 1955, 9 (3), p. 205.
41. HARROWER et COOPER. — *Rhode Island Med. JI* 1955, 28 (7), p. 391/94.
42. HARTNETT B.S. — *Brit. Med. JI* 1955, 4928, p. 1458/59.
43. HOCK, CATTEL, MALITZ, LESSE. — *N.Y. Neurol Soc.* 11/10/54 in *A.M.A. Arch. Neurol et Psych.* 1955 73 (4), p. 465/66.
44. HODGES et LAZERTE. — *J.A.M.A.* 1955, 158, 2, p. 114/16.
45. HOLLISTER L.E. — *Californ. Med.* 1955, 183, 3, p. 218.
46. HYVERT, FAGART et HUCHON. — *Ann. Med. Psych.* 1955, 1, 4, p. 645/53.
47. ISAACS, McARTHUR et TAYLOR. — *Brit. Med. JI* 1955, 4948, p. 1122/24.

48. ISAACS, McARTUR et TAYLOR. — Brit. Med. JI. 1955, 4953, p. 1447.
49. JOHNSON V. DOENGES. — Ann. intern. Med. 1956, 44 (4), p. 589/616.
50. KAISER R. — Schw. Arch. Neurol. Psych. Symposium 1954, 73, 1/2, p. 356.
51. KASAK, SCHAEFER, WINTER. — Marquette méd. Rev. 1955, 21 (1), p. 17/24.
52. KELSEY, MAYER, BROWN, BENNETT. — Gastroenterology 1955, 29, (5), p. 865/76.
53. KINROSS-WRIGHT. — Psych. Research Reports 1955, 1, p. 53/62.
54. KINROSS-WRIGHT. — Dis. Nerv. Syst. 1955, 16 (4), p. 114/119.
55. KIRSHNER J. — Med. Ann. Distr. Columbia 1955, 24 (12), p. 635/40.
56. KLINE N.S. — Drug. Trade News 1955, 30, (2), p. 43 et 62.
57. KOHL, MADISON, DAVIS. — J.A.M.A. 1955, 159 (7), p. 728.
58. KREPS S.I. — New Y. State JI Med. 1955, 55 (20), p. 2957.
59. KURLAND A.A. — Dis. Nerv. Syst. 1955, 16 (12), p. 366/69.
60. KURLAND A.A. — JI. Nerv. et Ment. Dis. 1955, 121 (4), p. 321/29.
61. LABHARDT F. — Schw. Arch. Neurol. Psych. 1954, 73, 1/2 p. 338.
62. LABHARDT F. — Dermatologica 1955, 111 (4), p. 177/184.
63. LAMBERT. — N.Y. Neurol. Soc. in A.M.A. Arch. neurol et Psych. 1955, 73, (4), p. 466/67.
64. LANGERON, CROCCEL et SWARTE. — JI Soc. Med. et Anat.-Clin. Lille 1954, séance 27/10.
65. LEHMANN et HANRAHAN. — A.M.A. Arch. Neur. Psych. 1954, 71 (2), p. 227 37.
66. LEHMANN H.E. — Der Nervenartz 1954, 8, p. 322.
67. LEHMANN H.E. — Canad. Med. Assoc. JI 1955, 72 (2), p. 91/99.
68. LEMIRE et MITCHELL. — JI Lab. et Clin. Med. 1954, 44, 5, p. 825.
69. Mme LEPETIT M. — Thèse Fac. Med. Paris 1955.
70. Mme LEVEQUE. — Thèse Fac. Med. Lyon 8-II-1956.
71. LEVRAT, BLANCHARD. — Soc. Med. Hôp. Lyon, séance 6-II-1956.
72. LINDSAY et SHAHEN. — A.M.A. Arch. Pathol. 1956 61 (1), p. 84/90.
73. LITTERAL et WILKINSON. — Psych. Res. Rep. 1955, 1, p. 63/71.
74. LOEWENTHAL S.A. — Med. Proc. Med. Bydraes 1955, 1 (3), p. 122 25.
75. LOFTUS, HUIZENGA. — J.A.M.A. 1955 157 (15), p. 1286/88.
76. LOMAS J. — Brit. Med. JI 1956, 4958, p. 111.
77. LOMAS, BOARDMAN, MARKOWE. — The Lancet 1955, 268, 6875, p. 1144/47.
78. MAHAUX, VAUDECAN. — Acta Clin. Belg. 1955, 10 (4), p. 350/56.
79. MALLOY et EVELYN. — JI Biol. Chem. 119, 481, 1937.
80. McHARDY G., McHARDY R., CABALE. — Gastroenterology 1955, 29 (2), p. 184/88.
81. MENGUY, BOLLMANN, GRINDLAY, CAIN. — Proceedings of the Staff Meetings Mayo-Clinic 30 : 601-606 le 14-12-1955; et Gastroenterology 1956, 30 (5), p. 752-57.
82. MITCHELL. — Am. JI Med. Ass. 1955, 229, p. 363.
83. MOORE J.N.P. — Irish JI Med. Sci. 1955, 6, 357, p. 409.
84. MOVITT, MEYER, SNELL. — Gastroenterology 1955, 28 (6), p. 901/913.
85. MOYER, KENT. — Am. JI. Med. Sci. 1954, 228 (2), p. 174/189.
86. MOYER, KINROSS-WRIGHT, FINNEY. — A.M.A. Int. Med. 1955, 95 (2), p. 202/18.
87. NAUNYN. — Nit. a.d. Grenzgeb d. Med. u. Chir. 31, 537, 1919.
88. PELIZZARI et PELLEGRINI. — Rassegna di studi psich. 1954, 43, 5, p. 1/16.
89. PELNER et WALDMANN. — Post. grad. med. 1955, 18 (4), p. 349/53.
90. POLLACK B. — Psych. Quart. 1955, 29, 3, p. 439/56.
91. POLLACK B. — Med. Times 1955, 83, 5, p. 439/450.
92. PORCHER, CELICE. — Thérapie 1955, 1, p. 30/38.
93. REDEKER et BALFOUR. — Gastroenterology 1955, 29 (5), p. 882/88.
94. REDEKER et STEWERT. — Califor. Med. 1954, 81, (3), p. 203/205.
95. SAINZ A. — Prescriber 1955, 2, 2, p. 14/21.
96. SEAGER C.P. — Brit. Med. JI 1955, 4918, p. 882/85.
97. SEIGMUND. — Betz. path. Anat. u.z. allg. path. 87, 425, 1931.

98. SETTEL E. — G.P. 1955, 12, 6, p. 74/76.
 99. SHEEHAN. — The Lancet 1944, 2, p. 8/11.
 100. STACEY, AZIMA. — Canad. Med. Ass. J1 1955, 73, 5, p. 386/92.
 101. STECK H. — Soc. Med. Psych. in Ann. Med. Psych. 1954, 2, 5, p. 737/44.
 102. STEIGMAN et VALLBONA. — Clin. Med. in Int. Rec. Med. et Gen. Pract. Clin. 1955, 168, 5, p. 351/57.
 103. SUSSMAN R. et SUMNER P. — New Engl. J1. Med. 1955, 253, (12), p. 499/502.
 104. Symposium 4560 R². — A.M.A. Arch. Neurol. et Psych. 1955, 73, 6, p. 705/707.
 105. TASKER J.R. — Brit. Med. J1 1955, 4919, p. 950/51.
 106. TRETHOWAN et SCOTT. — The Lancet 1955, 268, 6868, p. 781/85.
 107. TRIGOS et MCCULLOUGH. — Dis. Nerv. Syst. 1955, 16, 10, p. 309/11.
 108. TSCHUDIN S. — Schw. Arch. Neurol. Psych. 1954, 73, 1/2 p. 362.
 109. TURNER. — The Lancet 1956, 1, 108/109.
 110. VAISHANAVA. — Brit. Med. J1, 1955, 4940, p. 680.
 111. VAN OMMEN et BROWN. — J.A.M.A. 1955, 157, 4, p. 321.
 112. VAUGHAN, LEIBERMAN, COOK. — The Lancet, 1955, 268, 6874, p. 1083/7.
 113. VON SCHROETTER M. — Schw. Arch. Neurol. et Psych. 1954, 73, 1/2 p. 360.
 114. WATSON et HOFFBAUER. — Ann. Inter. Med. 1946, 25, n° 2, p. 195/227.
 115. WEBB R.R. — Med. J1 Australia 1955, 1, 21, p. 759.
 116. WEISS, FISCHBACH et SCHLOSS. — J1 Ab. Einstein M. Cent. 3 (3) 91/95, 1955.
 117. WHITHELD A.G.W. — Brit. Med. J1 1955, 4916, p. 784/85.
 118. WINKELMAN N.W. — J.A.M.A. 1954, 155, 1, p. 18/21.
 119. ZATUCHNI et MILLER. — The Engl. J1 Med. 1954, 251 (25), p. 1003/6.
-

TABLE DES MATIÈRES

ICTERE ET CHLORPROMAZINE ETUDE CRITIQUE

Chapitre premier :

Généralités — Incidents et accidents dus à la chlorpromazine	17
---	----

Chapitre deuxième :

3 observations personnelles	23
-----------------------------------	----

Chapitre troisième :

1 — Enquête personnelle auprès des hôpitaux psychiatriques	33
2 — Analyse détaillée des cas d'ictères de cette enquête	36

Chapitre quatrième :

Etude générale complète des ictères à la chlorpromazine	43
1 — Etude clinique	43
2 — Etude biologique	45
3 — Etude histologique	51
4 — Conduite thérapeutique	53

Chapitre cinquième :

Physiopathogénie des ictères à la chlorpromazine	57
— La prédisposition due aux tares antérieures	57
— Pathogénie toxique	58
— Discussion et expérimentation personnelle	60
— Facteurs étiologiques biliaires	65
— Pathogénie allergique	68
— Ictères en coïncidence	69
— Hépatites de la seringue	70

Conclusions	73
-------------------	----

Résumé : Anglais, Allemand, Espagnol	75
--	----

Bibliographie	79
---------------------	----

